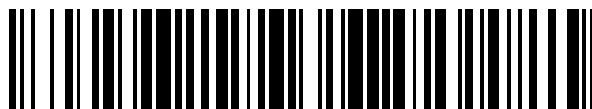


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 790 675**

51 Int. Cl.:

A61K 31/704	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/4706	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)		
A61K 31/555	(2006.01)	A61K 31/4164	(2006.01)		
A61K 31/337	(2006.01)	A61K 31/472	(2006.01)		
A61K 31/475	(2006.01)	A61K 31/498	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K 31/4965	(2006.01)		
A61K 31/517	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/4745	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61K 31/4425	(2006.01)	A61P 31/10	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)	A61P 33/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2014** **PCT/US2014/013992**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014** **WO14120995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2014** **E 14746786 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020** **EP 2950649**

54 Título: **Compuestos de amina que tienen actividad anti-inflamatoria, antifúngica, antiparasitaria y anticáncer**

30 Prioridad:

01.02.2013 US 201361759512 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2020

73 Titular/es:

WELLSTAT THERAPEUTICS CORPORATION
(100.0%)
14200 Shady Grove Road, Suite 600
Rockville, MD 20850, US

72 Inventor/es:

SIMPSON, DAVID, M.;
ZERBY, DENNIS, BRYAN;
LU, MING;
VON BORSTEL, REID, W.;
LI, RUI;
READING, JULIAN;
WOLPE, STEPHEN y
AMAN, NUREDDIN

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 790 675 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de amina que tienen actividad anti-inflamatoria, antifúngica, antiparasitaria y anticáncer

5 Antecedentes de la invención

La mayoría de células eucarióticas nucleadas, ya sea organismos unicelulares o constituyentes de un organismo multicelular que incluye humanos, contienen vacuolas acidificadas que son cruciales para el mantenimiento y función celular. En las células de mamíferos, esas vacuolas comprenden lisosomas y otros organelos vesiculares endosómicos. El pH del interior de los lisosomas es típicamente alrededor de 4.5 a 5, es mantenido por bombas de protones dependientes de ATP vacuolares y también por efectos de equilibrio de Donnan. Los lisosomas contribuyen al amortiguamiento del pH citosólico, la protección de la célula de ambientes ácidos y también son sitios primarios para la degradación y reciclaje de los constituyentes de organelos envejecidos o dañados tal como mitocondrias, un proceso conocido como autofagia. Existen varias condiciones patológicas importantes donde las características lisosómicas son alteradas y contribuyen a la fagogénesis de enfermedades, presentando un objetivo potencial para la terapia farmacológica.

Un conjunto creciente de evidencia indica que un cambio fenotípico común en las células cancerosas invasivas es un redireccionamiento de lisosomas para participar en la destrucción de células circundantes por vía de la exocitosis de contenidos ácidos, incluyendo enzimas. Las enzimas proteolíticas encontradas normalmente en lisosomas pero secretadas por células cancerosas, tales como cathepsinas, pueden degradar las proteínas de la matriz extracelular, facilitando la invasión de tumores y metástasis. Adicionalmente, los lisosomas y otros organelos vacuolares ácidos se agrandan frecuentemente en células cancerosas, lo cual ayuda al amortiguamiento del pH; muchos tumores sólidos generan un ambiente extracelular ácido, favoreciendo la invasión, lo cual requiere que las células cancerosas se adapten tanto para producir como para tolerar un pH extracelular bajo. Las células cancerosas seleccionadas in vitro por el potencial invasivo tienen lisosomas más ácidos, más grandes que las células menos agresivas. Las células cancerosas expuestas a la radiación ionizante experimentan una respuesta protectora que involucra el agrandamiento y la acidificación de lisosomas. Una respuesta protectora relacionada a través de células cancerosas que adquieren ventajas de supervivencia es la activación de la autofagia, la cual implica la fusión de autofagosomas que contienen organelos dañados u otros restos de células, con lisosomas; la alteración de la autofagia puede conferir una viabilidad de células cancerosas. Algunas células cancerosas también secuestran agentes quimioterapéuticos en lisosomas, como un mecanismo de resistencia a los fármacos. La cloroquina, un fármaco antimalaria que se acumula en lisosomas de mamíferos, potencia o restaura la sensibilidad a la actividad anticancerosa de varias clases de agentes quimioterapéuticos y tratamientos contra el cáncer de moléculas pequeñas y anticuerpos fijados como objetivo. Los tintes fluorescentes lisosomotrópicos tales como anaranjado de acridina se pueden utilizar para diferenciar visualmente los tumores in situ de tejidos circundantes, indicando una distinción pronunciada potencial para agentes citotóxicos que fijan como objetivo lisosomas para aniquilar selectivamente células cancerosas.

Las alteraciones lisosómicas también son cualidades importantes de enfermedades inflamatorias comunes, especialmente aquellas que involucran macrófagos activados, donde la exocitosis de enzimas lisosómicas, citocinas, y algunos mediadores inflamatorios tal como HMBG1 que se procesan y se liberan por vía de lisosomas pueden participar en el daño de tejidos y la inflamación tanto local como sistémica. La señalización de glucocorticoides también está vinculada con los lisosomas, de tal manera que una función lisosómica transigente puede mejorar las vías anti-inflamatorias que median los efectos de glucocorticoides.

La mayoría de hongos tienen vacuolas ácidas similares a los lisosomas. Esas vacuolas ácidas son cruciales para la homeostasis de iones y pH, almacenamiento de aminoácidos, autofagia y para procesar algunas proteínas. Las vacuolas son acidificadas por vía de una bomba de protones, la H⁺-ATPasa vacuolar, o "V-ATPasa" y se sabe que los hongos con mutaciones inactivadoras de subunidades de V-ATPasa que dan por resultado una acidificación deteriorada de vacuolas también pierden virulencia y crecen deficientemente. El ergosterol, un esteroide específico para hongos análogo del colesterol en células de mamíferos como un componente de membrana mayor, es crucial para la conformación y actividad de la V-ATPasa y la disfunción de V-ATPasa parece ser un mecanismo mayor de la actividad antifúngica de inhibidores de la síntesis de ergosterol, que incluye varias clases de agentes antifúngicos existentes. Los agentes antifúngicos que actúan por vía de la unión a proteínas específicas, por ejemplo inhibidores de enzimas, son vulnerables inherentemente al desarrollo de la resistencia a los fármacos por vía de mutaciones individuales en genes que codifican proteínas objetivo. Los agentes que fijan como objetivo hongos por vía de la fijación como objetivo adecuadamente específica y la alteración de vacuolas ácidas fúngicas mediante el atrapamiento de cationes pueden ser menos susceptibles al desarrollo de resistencia a través de mutaciones puntuales que son fármacos que actúan mediante la unión a objetivos de proteínas específicos, debido a una viabilidad y virulencia deterioradas cuando se deteriora la acidificación vacuolar. Se sabe que los fármacos antimalaria clínicamente importantes se acumulan en vacuolas ácidas y lisosomas y su actividad biológica es mediada en gran medida a través de su concentración en vacuolas ácidas, no solo en la malaria sino también en enfermedades inflamatorias, algunos cánceres e infecciones que no son de malaria por hongos y parásitos unicelulares y protozoarios. Los fármacos antimalaria análogos de quinolina fijan como objetivo plasmodios de malaria por vía del atrapamiento de cationes en vacuolas digestivas ácidas, donde pueden acumularse a concentraciones de varios órdenes de magnitud más altas que en espacios extracelulares. Una fracción molar grande de cloroquina, mefloquina, quinacrina y varios de sus congéneres no tienen carga en el pH extracelular usual de aproximadamente 7.4 y el pH citoplasmático

de 7.1 y de ese modo pueden pasar a través de membranas celulares y organelos. En un ambiente ácido tal como el interior de un lisosoma o una vacuola ácida fúngica, esos fármacos antimalaria son predominantemente catiónicos y de ese modo está restringido el paso libre a través de la membrana vacuolar. Los fármacos antimalaria tales como cloroquina confieren el procesamiento de heme de hemoglobina ingerida por plasmodios de malaria después de la acumulación en las vacuolas de alimentación, lo que explica mucha de su toxicidad específica hacia plasmodios. Sin embargo, la cloroquina y fármacos antimalaria análogos de quinolina similares pueden acumularse en lisosomas de mamíferos y vacuolas ácidas fúngicas y pueden conferir una función vacuolar a un grado suficiente para proporcionar algún beneficio clínico, si aunque sea al desacidificar parcialmente las vacuolas. La cloroquina se utiliza para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas tales como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, con eficacia moderada. Se ha reportado un grado de actividad antifúngica para fármacos antimalaria tales como cloroquina o quinacrina, tanto como agentes individuales o en combinación con otras clases de agentes antifúngicos, tal como fluconazol, notablemente en modelos animales de criptococosis sistémica. Sin embargo, su actividad es subóptima, produciendo una inhibición incompleta del crecimiento de hongos. Un trabajo reciente también ha demostrado una actividad moderada inhibitoria del crecimiento de la cloroquina, mefloquina y otros fármacos débilmente catiónicos tales como siramesina en modelos animales de cáncer. Los agentes lisosomotrópicos existentes tales como compuestos de quinolona antimalaria pueden exhibir de esta manera alguna actividad terapéuticamente relevante en enfermedades en las cuales las vacuolas ácidas contribuyen a la patogénesis. Sin embargo, la actividad y la potencia de los fármacos antimalaria en estas enfermedades son limitadas, ya que las células objetivo pueden tolerar la acumulación de concentraciones relativamente altas de los fármacos antimalaria; el efecto letal específico de los compuestos de quinolina en la malaria se atribuye en gran medida a la alteración del procesamiento de heme dentro de vacuolas de alimentación plasmódicas, un mecanismo de citotoxicidad no aplicable en áreas de enfermedad inflamatoria, cáncer o infecciones fúngicas. A pesar del conjunto de evidencia que indica el fuerte potencial para fijar como objetivo lisosomas para el tratamiento de cánceres, los agentes existentes no han mostrado una actividad o índice terapéutico adecuados para tratar de manera efectiva el cáncer en humanos.

Los "detergentes lisosomotrópicos", que comprenden porciones heterocíclicas débilmente catiónicas que llevan una cadena de alquilo individual con aproximadamente 10 a 14 átomos de carbono, se reportó que son potentemente citotóxicos para células de mamíferos y exhiben una actividad antifúngica de amplio espectro in vitro. Esta clase de agentes se acumulan en lisosomas y vacuolas ácidas por vía del mismo tipo de proceso de atrapamiento de cationes a través del cual los fármacos antimalaria se concentran y cuando alcanzan una concentración micelar crítica en la vacuola, se comportan como detergentes, dañando las membranas vacuolares. Exhiben una curva de respuesta a la dosis sigmoide característica, como consecuencia de su formación de microestructuras micelares. Sin embargo, no existe información acerca de la actividad o seguridad de esta clase de agentes in vivo en modelos animales de enfermedades relevantes.

Miller y colaboradores (1983), *The Journal of Cell Biology*, 97:1841-1851, describen la muerte celular mediante detergentes lisosomotrópicos. El documento WO 96/09294 describe compuestos heteroaromáticos sustituidos y su uso en medicina. Chen y colaboradores (2013), *Biochemical Pharmacology*, 85:1534-1541, investigan el efecto de la longitud del enlazador sobre la afinidad de compuestos de 4-aminoquinolina homobivalentes con el receptor adrenérgico $\alpha 1$ y el receptor de serotonina 5-HT1A. Firestone y colaboradores (1987), *Journal of Medicinal Chemistry*, 30:1519-1521, describen la actividad antifúngica de amplio espectro de detergentes lisosomotrópicos. Sukhai y colaboradores (2012), *Journal of Clinical Investigation*, 123:315-328, describen cómo la alteración lisosómica está dirigida preferentemente a células de la leucemia mieloide aguda y sus progenitores. Firestone (1979), *Journal of Medicinal Chemistry*, 22:1130-1133, describen la síntesis y acción citotóxica de los detergentes lisosomotrópicos. Nadanaciva y colaboradores (2011), *Toxicology in vitro*, 25:715-723, describen un ensayo de detección de alto contenido para identificar compuestos lisosomotrópicos. Yap y colaboradores (1998) en *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V*, describen 4-arilalcoxiquinazolinonas con actividad antifúngica. El documento EP 0326331 describe quinolonas y cinnolinas sustituidas. El documento US 2005/131020 describe antagonistas de canales de calcio de tipo N para el tratamiento del dolor. El documento US 5278173 describe un método para inhibir la actividad del virus de inmunodeficiencia humana in vivo. El documento US 2006/247223 describe alquilaminas diferentes de imidazol como ligandos del receptor H3 de histamina y sus aplicaciones terapéuticas.

Resumen de la invención

En el presente documento se describe un compuesto representado por la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



I

en donde

G es un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno del anillo. G puede no ser sustituido o puede ser sustituido en un átomo de carbono del anillo por amino, dimetilamino, hidroxilo, halo, metilo, perfluorometilo o alquilo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, alquilo el cual es ya sea sustituido o no sustituido por hidroxilo o alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o acetoxi. O puede ser sustituido en un átomo de nitrógeno

del anillo por alquilo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, alquilo el cual es ya sea sustituido o no sustituido por hidroxilo o alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. N es nitrógeno, H es hidrógeno y NH está ausente o presente. A está ausente o presente y es alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, a condición de que si A tiene 1 átomo de carbono Q debe estar ausente; Q está ausente o presente y es O, NHC(O) o NH, a condición de que si A está ausente Q debe estar ausente y si tanto X como Y están ausentes Q no puede ser O o NH. X está ausente o presente y es alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, a condición de que si Y está ausente y Z es alcoxi o fenoxi X debe tener más de 1 átomo de carbono. Y está ausente o presente y es fenilo sustituido o no sustituido por halo o es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. Z está ausente o presente y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, fenilo, fenoxi o NHC(O)R⁶ o C(O)NHR⁶ o C(O)OR⁶ donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a condición de que si la totalidad de A, Q, X e Y están ausentes entonces Z debe ser alquilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono.

La invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula IA1a o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde n es 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8, p es 1, q es 0, R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, y R⁵ es alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituidos o sustituidos por fenilo, or en donde n es 0, p es 0, q es 1, R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno or halo, y R⁵ es alcoxi que tiene de 1 to 10 átomos de carbono, fenoxi, or alcoxi que tiene de 1 to 10 átomos de carbono sustituidos por fenilo.

La invención proporciona, además, compuestos o sales de la invención para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neoplásica, y una infección fúngica.

En el presente documento se describen un uso o método para tratar o prevenir una condición en un sujeto mamífero; la condición es una infección parasitaria unicelular; que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto o sal de la invención. Además, se describen composiciones que comprenden esos compuestos o una sal. Se describe, además, un método para inhibir un hongo *ex vivo*, que comprende poner en contacto una superficie o el hongo con un compuesto o una sal.

Descripción detallada de la invención

Sin desear que sea limitada por teoría alguna, esta invención proporciona compuestos y su uso para tratar enfermedades caracterizadas por células patógenas que presentan lisosomas u otras vacuolas ácidas con alteraciones relacionadas con enfermedades que las predisponen a la acumulación de compuestos de la invención, los cuales luego inactivan o eliminan selectivamente estas células patógenas. Los compuestos descritos en el presente documento, incluidos los compuestos reivindicados, muchos de los cuales son derivados de aminoquinolina y aminoquinazolina, presentan mejoramientos significativos en potencia y actividad sobre los fármacos de aminoquinolina conocidos tal como cloroquina, como consecuencia de porciones estructurales que alteran potencialmente la integridad de las membranas lisosómicas o vacuolares cuando los compuestos se acumulan en vacuolas ácidas en células. Las enfermedades que son sensibles por lo menos moderadamente a los derivados y análogos de quinolina antimalaria se tratan en general más eficientemente con los compuestos de la invención.

Esas enfermedades comprenden ampliamente enfermedades inflamatorias, enfermedades neoplásicas, que incluyen tanto cánceres hematológicos como tumores sólidos, e infecciones por agentes patógenos eucarióticos, que incluyen hongos y varias clases de protozoarios u otros parásitos unicelulares.

Definiciones

Como se utiliza en este documento el término "alquilo" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada o cíclico. Un grupo alquilo identificado como que tiene un cierto número de átomos de carbono significa un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo que tiene tres átomos de carbono puede ser propilo o isopropilo; y alquilo que tiene cuatro átomos de carbono puede ser n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o t-butilo.

Como se utiliza en este documento el término "halo" se refiere a uno o más de fluoro, cloro, bromo y yodo.

Como se utiliza en este documento el término "perfluoro" como en perfluorometilo, significa que el grupo en cuestión tiene átomos de flúor en lugar de la totalidad de los átomos de hidrógeno.

Ciertos compuestos químicos son referidos en este documento por su nombre químico o por el código de dos letras mostrado a continuación. Los siguientes son compuestos descritos en este documento, donde se indican los compuestos proporcionados por la invención (*).

CH N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-4-amina
 Cl N-(8-Butoxi)octil]quinolin-4-amina

	CJ	N-(8-Metoxioctil)quinolin-4-amina
	CK	N-[6-(Hexiloxi)hexil]quinolin-4-amina
	CL	N-(6-Butoxi)hexil]quinolin-4-amina
	AL	N-[10-(Hexiloxi)decil]quinolin-4-amina
5	AM	N-(10-Butoxidecil]quinolin-4-amina
	CM	N-(5-Metoxipentil]quinolin-4-amina
	AV	N-[8-(Hexiloxi)octil]-2-metilquinolin-4-amina
	AW	7-Cloro-N-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina
	AX	8-Cloro-N-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina
10	AY	N-[8-(Hexiloxi)octil]-7-(trifluorometil)quinolin-4-amina
	CN	N-[8-(Hexiloxi)octil]-8-(trifluorometil)quinolin-4-amina
	BB	N-[5-[3-(Hexiloxi)propoxi]pentil]quinolin-4-amina
	BC	N-[3-[5-(Hexiloxi)pentiloxi]propil]quinolin-4-amina
	AJ	N-[8-(3-Etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina
15	BD	N-[8-(2-Propoxietoxi)octil]quinolin-4-amina
	CO	N-[8-(Benciloxi)octil]quinolin-4-amina
	AR	N-(6-Fenoxi)hexil]quinolin-4-amina
	AN	N-(8-Fenoxioctil]quinolin-4-amina
	CP	N-[2-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etil]quinolin-4-amina *
20	CQ	N-[3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina *
	CR	N-[4-[2-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinolin-4-amina *
	CS	N-[3-(2-Etoxifenoxi)propil]quinolin-4-amina *
	CT	N-[3-(2-Metoxifenoxi)propil]quinolin-4-amina *
	CU	N-[3-[2-(Benciloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina *
25	BH	N-[8-(3-Metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina *
	CV	N-[4-[3-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinolin-4-amina *
	AZ	N-[3-[3-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina *
	CW	N-[2-[3-(Hexiloxi)fenoxi]etil]quinolin-4-amina *
	AD	N-[8-(4-Metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina *
30	CX	N-[6-(4-Metoxifenoxi)hexil]quinolin-4-amina *
	BA	N-[2-[4-(Hexiloxi)fenoxi]etil]quinolin-4-amina *
	CY	N-[3-[4-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina *
	CZ	N-[4-[4-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinolin-4-amina *
	BE	N-[8-(m-Toliloxi)octil]quinolin-4-amina
35	BF	N-[8-(p-Toliloxi)octil]quinolin-4-amina
	BG	N-[8-(o-Toliloxi)octil]quinolin-4-amina
	DA	N-[8-(4-terc-Butilfenoxi)octil]quinolin-4-amina
	BJ	N-[8-(4-Fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina
	BI	N-[8-(3-Fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina
40	DB	N-[8-(2-Fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina
	DC	N-(Bifenil-4-il)quinolin-4-amina
	AO	N-(4-Hexilfenil]quinolin-4-amina
	AP	Hexil 4-(quinolin-4-ilamino)benzoato
	DD	N-(4-Fenoxifenil]quinolin-4-amina
45	DE	N-(3-Fenoxifenil]quinolin-4-amina
	DF	N-(2-Fenoxifenil]quinolin-4-amina
	DG	N-[4-(Quinolin-4-ilamino)fenil]hexanamida
	DH	N-[3-(Quinolin-4-ilamino)fenil]hexanamida
	AQ	N-Hexil-4-(quinolin-4-ilamino)benzamida
50	BV	N-Hexil-3-(quinolin-4-ilamino)benzamida
	DI	N-(4-Metoxifenil]quinolin-4-amina
	DJ	N-[4-(Benciloxi)fenil]quinolin-4-amina
	DK	N-(4-Butoxifenil]quinolin-4-amina
	DL	N-[4-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina
55	DM	N-[3-(Benciloxi)fenil]quinolin-4-amina
	DN	N-[3-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina
	DO	N-[2-(Benciloxi)fenil]quinolin-4-amina
	DP	N-[2-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina
	BL	N-[2-Fluoro-4-(hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina
60	DQ	N-Bencilquinolin-4-amina
	DR	N-Fenetilquinolin-4-amina
	AA	N-[4-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina *
	AC	N-[3-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina *
	DS	N-[2-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina *
65	BK	N-[3-Fluoro-4-(hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina *
	DT	N-[4-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina *

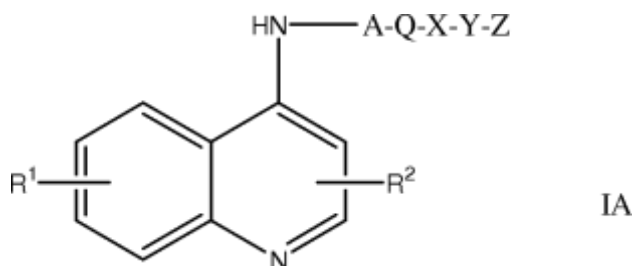
	DU	N-[3-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina *
	AF	N-(3-Fenoxibencil)quinolin-4-amina *
	BU	N-[3-(Benciloxi)bencil]quinolin-4-amina *
	DV	N-(3-Fenetoxibencil)quinolin-4-amina *
5	DW	N-[4-(Quinolin-4-ilamino)butil]benzamida
	DX	N-[6-(Quinolin-4-ilamino)hexil]benzamida
	DY	N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]benzamida
	DZ	3-Metoxi-N-[8-(quinolin-4-ilamino)octil]benzamida
	EA	4-Metoxi-N-[8-(quinolin-4-ilamino)octil]benzamida
10	EB	2-(Hexiloxi)-N-[2-(quinolin-4-ilamino)etil]benzamida
	EC	2-(Hexiloxi)-N-[3-(quinolin-4-ilamino)propil]benzamida
	ED	2-(Hexiloxi)-N-[4-(quinolin-4-ilamino)butil]benzamida
	EE	N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]picolinamida
	EF	N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]nicotinamida
15	EG	N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]isonicotinamida
	BZ	N-(Piridin-4-ilmetil)quinolin-4-amina
	BY	N-(Piridin-3-ilmetil)quinolin-4-amina
	EH	N-(Piridin-2-ilmetil)quinolin-4-amina
	EI	N-Hexilquinolin-4-amina
20	AG	N-(Decil)quinolin-4-amina
	EJ	N-(Dodecil)quinolin-4-amina
	AI	N1,N8-Di(quinolin-4-il)octano-1,8-diamina
	EK	N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-6-amina
	EL	N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-3-amina
25	EM	N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-8-amina
	EN	N-[8-(Hexiloxi)octil]-2-(trifluorometil)quinolin-4-amina
	EO	7-Cloro-N-decilquinolin-4-amina
	EP	7-Cloro-N-dodecilquinolin-4-amina
	AH	N-(Decil)quinazolin-4-amina
30	EQ	N-Dodecilquinazolin-4-amina
	ER	N-Decil-7-fluoroquinazolin-4-amina
	ES	N-Dodecil-7-fluoroquinazolin-4-amina
	ET	7-Cloro-N-decilquinazolin-4-amina
	EU	7-Cloro-N-dodecilquinazolin-4-amina
35	EV	N-(6-Butoxi)hexil]quinazolin-4-amina
	EW	N-[8-(Hexiloxi)octil]quinazolin-4-amina
	AE	N-[8-(4-Metoxifenoxi)octil]quinazolin-4-amina
	EX	N-[2-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etil]quinazolin-4-amina
	EY	N-[3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinazolin-4-amina
40	EZ	N-[4-[2-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinazolin-4-amina
	FA	N-[8-(Quinazolin-4-ilamino)octil]nicotinamida
	AK	N-[3-(Hexiloxi)bencil]quinazolin-4-amina
	CG	N-[3-(Deciloxi)bencil]quinazolin-4-amina
	BM	N-(3-Fenoxibencil)quinazolin-4-amina
45	BN	N-[4-(Deciloxi)bencil]quinazolin-4-amina
	AB	N-[4-(Hexiloxi)bencil]quinazolin-4-amina
	FB	1-[2-(Etoximetil)- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol
	FC	1-(4-Amino-1-isobutil- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)pentil acetato
	FD	1-Isobutil-2-pentadecil- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-ol
50	BP	1-Octil- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolina
	FE	1-Hexadecil- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolina
	FF	1-Hexadecil- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina
	FG	1-[2-(Dodeciloxi)etil]- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolina
	FH	1-[2-(Dodeciloxi)etil]-N,N-dimetil- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina
55	FI	1-[6-(Octiloxi)hexil]- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolina
	CD	1-(8-Etoxi)octil]- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolina
	CE	1-(8-Metoxi)octil]- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolina
	BQ	1-(8-Butoxi)octil]- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolina
	FJ	1-[9-(Hexiloxi)nonil]- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolina
60	FK	1-(10-Butoxidecil)- ¹ H-imidazo[4,5-c]quinolina
	BO	Sales de 4-amino-1-[8-(hexiloxi)octil]piridinio
	FL	Yoduro de 4-(8-metoxi)octilamino)-1-metilpiridinio
	AS	1-[8-(Hexiloxi)octil]- ¹ H-imidazo[4,5-c]piridina
	FM	1-Hexadecil- ¹ H-imidazo[4,5-c]piridina
65	AT	1-(10-Butoxidecil)- ¹ H-imidazo[4,5-c]piridina
	FN	N-(8-Metoxi)octil]piridin-4-amina

- FO N-[8-(Hexiloxi)octil]piridin-3-amina
 FP N-[8-(Hexiloxi)octil]piridin-2-amina
 AU N-[8-(Hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina
 5 FQ N-[8-(Hexiloxi)octil]pirimidin-2-amina
 FR 1-[8-(Hexiloxi)octil]-4-fenil-¹H-imidazol
 FS N-[8-(Hexiloxi)octil]isoquinolin-1-amina
 FT N-[8-(Hexiloxi)octil]isoquinolin-5-amina
 FU N-[8-(Hexiloxi)octil]quinoxalin-2-amina
 10 CC 1-[8-(Hexiloxi)octil]-¹H-benzimidazol
 FV N-[8-(Hexiloxi)octil]pirazin-2-amina
 FW 1-[8-(Hexiloxi)octil]-¹H-indol
 FX 3-[8-(Hexiloxi)octil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
 FY 1-Dodecil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina
 FZ 1-[3-(Deciloxi)propil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina
 15 GA 1-[4-(Deciloxi)butil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina
 GB 1-[8-(Hexiloxi)octil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina
 GC 1-[5-[3-(Hexiloxi)propoxi]pentil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina
 GD 1-[3-[3-(Hexiloxi)fenoxi]propil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina
- 20 Los siguientes compuestos fueron menos activos en el(los) ejemplo(s) de actividad biológica en los cuales se sometieron a prueba.
- BR N-(2-Metoxietil)quinolin-4-amina
 BS N-[2-(Morfolin-4-il)etil]quinolin-4-amina
 25 BT N-[3-(Quinolin-4-ilamino)propil]benzamida
 BW N-(2-Dietilaminoetil)-4-(quinolin-4-ilamino)benzamida
 BX N-(4-Dimetilaminobencil)quinolin-4-amina
 CA N-(Piridin-4-ilmetil)-8-(hexiloxi)octanamida
 CB N-(Quinolin-6-il)-8-(hexiloxi)octanamida
 30 CF 1-[3-[(5-(Hexiloxi)pentoxi)propil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina
- Como se utiliza en este documento el término transitorio “que comprende” es abierto. Una reivindicación que utiliza este término puede contener elementos además de aquellos expuestos en esta reivindicación.
- 35 Como se utiliza en las reivindicaciones la palabra “o” significa “y/o” a menos que esta interpretación no tenga sentido en el contexto. De esta manera por ejemplo, cuando se establece en relación con la Fórmula I que la variable G puede ser sustituida en un átomo de carbono del anillo “o” en un átomo de nitrógeno del anillo, puede ser sustituida en un átomo de carbono del anillo, en un átomo de nitrógeno del anillo o tanto en un átomo de carbono del anillo como un átomo de nitrógeno del anillo.
- 40 Las siguientes abreviaciones se utilizan en los ejemplos de síntesis químicas y en cualquier otra parte en esta descripción:
- DCM dichlorometano
 45 DIEA N,N-diisopropiletilamina
 DMA N,N-dimetilacetamida
 DMAP 4-(N,N-dimetilamino)piridina
 DME 1,2-dimetoxietano
 DMF N,N-dimetilformamida
 50 DMSO dimetil sulfóxido
 EA acetato de etilo
 Et₂O éter dietílico
 EtOH etanol
 FC cromatográfica rápida
 55 Hex hexanos
 IPA 2-propanol
 LAH tetrahidridoaluminato de litio
 MeOH metanol
 mp punto de fusión
 60 NMP N-metilpirrolidinona
 NMR espectrometría de resonancia magnética nuclear
 SPE extracción en fase sólida
 TEA trietilamina
 THF tetrahidrofurano
 65 TLC cromatografía de capa delgada

Compuestos

En una modalidad descrita del compuesto o sal de la Fórmula I, G se selecciona del grupo que consiste de quinolilo sustituido o no sustituido, quinazolilo sustituido o no sustituido, isoquinolilo no sustituido, quinoxalilo no sustituido, bencimidazolilo no sustituido, piridilo no sustituido, pirazinilo no sustituido, indolilo no sustituido, imidazoquinolilo sustituido o no sustituido, piridinio sustituido, imidazopiridina no sustituida, pirimidilo no sustituido e imidazolilo sustituido. En otra modalidad descrita del compuesto o sal de la Fórmula I A-Q-X-Y-Z se selecciona del grupo que consiste de alcoxifenilalquilo, alcoxifenilo, alcoxifenoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, fenoxifenilo, fenoxifenilalquilo, fenilalcoxifenilalquilo, fenoxialquilo, fenilalcoxialquilo, alquilfenoxialquilo, alquilo, (halofenoxi)alquilo, bifenilo, alquilfenilo, alcoxicarbonilfenilo, *N*-alquilcarbamoilfenilo, alcoxi(halofenilo), fenilalquilo, alcoxi(halofenil)alquilo, (alcoxibenzamido)alquilo, picolinamidoalquilo, nicotinamidoalquilo, isonicotinamidoalquilo, *N*-(quinolilamino)alquilo, *N*-(quinazolilamino)alquilo, fenilalcoxifenoxialquilo, alquilalcoxifenilo, fenilalcoxifenilo, piridilalquilo e hidroxialquilo.

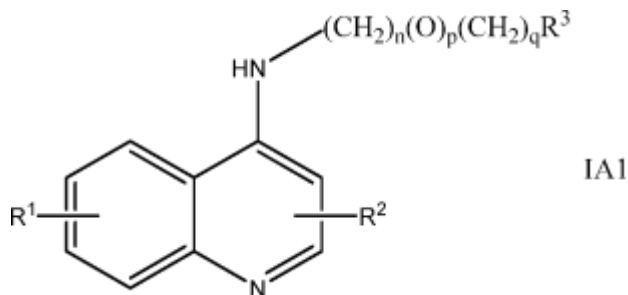
Algunos de los compuestos de la invención descrita en los cuales G es quinonilo sustituido o no sustituido pueden ser representados por la Fórmula IA



en donde A está ausente o presente y es alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, a condición de que si A tiene 1 átomo de carbono Q debe estar ausente. Q está ausente o presente y es O, NHC(O) o NH, a condición de que si A está ausente Q debe estar ausente, y si tanto X como Y están ausentes Q no puede ser O o NH.

X está ausente o presente y es alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, a condición de que si Y está ausente y Z es alcoxi o fenoxi X debe tener más de 1 átomo de carbono. Y está ausente o presente y es fenilo sustituido o no sustituido por halo, o es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. Z está ausente o presente y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea sustituido o no sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea sustituido o no sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, fenilo, fenoxi, o NHC(O)R⁶ o C(O)NHR⁶ o C(O)OR⁶ donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a condición de que si la totalidad de A, Q, X y Y están ausentes entonces Z debe ser alquilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, metilo y perfluorometilo. En una modalidad descrita de la invención tanto R¹ como R² son hidrógeno. En una modalidad descrita de la Fórmula IA, A-Q-X-Y-Z se selecciona del grupo que consiste de alcoxifenilalquilo, alcoxifenilo, alcoxifenoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, fenoxifenilo, fenoxifenilalquilo, fenilalcoxifenilalquilo, fenoxialquilo, fenilalcoxialquilo, alquilfenoxialquilo, alquilo, (halofenoxi)alquilo, bifenilo, alquilfenilo, alcoxicarbonilfenilo, *N*-alquilcarbamoilfenilo, alcoxi(halofenilo), fenilalquilo, alcoxi(halofenil)alquilo, (alcoxibenzamido)alquilo, picolinamidoalquilo, nicotinamidoalquilo, isonicotinamidoalquilo, fenilalcoxifenoxialquilo, alquilalcoxifenilo, fenilalcoxifenilo, piridilalquilo y *N*-(quinolilamino)alquilo.

Una modalidad descrita más específica de los compuestos en los cuales G es quinolilo puede ser representada por la Fórmula IA1



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, a condición de que si p es 1 entonces n no debe ser 0 o 1. p es 0 o 1; y q es 0 o 1. Uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, metilo y perfluorometilo. R³ puede ser alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ya sea sustituido o no sustituido por: a) un grupo fenilo o un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno o fenoxi ya sea sustituido o no sustituido por fenoxi o alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o b) alcoxi que tiene de

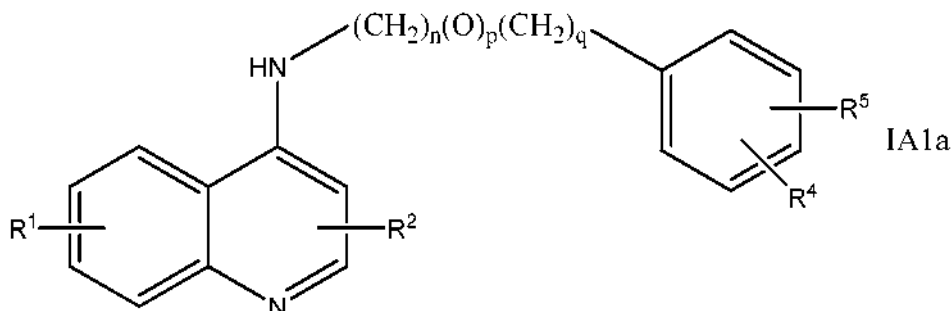
1 a 6 átomos de carbono, a condición de que si R^3 es alquilo sustituido por alcoxi entonces alquilo debe tener más de 1 átomo de carbono. Alternativamente R^3 puede ser fenilo sustituido o no sustituido por halo y sustituido o no sustituido por: a) alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido por fenilo o fenoxi, b) alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido por fenilo o fenoxi, a condición de que cuando es sustituido por fenoxi el grupo alcoxi debe tener más de un átomo de carbono, c) fenilo, d) fenoxi o e) $C(O)OR^6$, $C(O)NHR^6$ o $NHC(O)R^6$, en donde R^6 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

En una modalidad descrita de los compuestos de la Fórmula IA1, R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno. En una modalidad descrita más específica n es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; p es 1; y R^3 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-(8-Butoxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-(8-Metoxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-[6-(Hexiloxi)hexil]-quinolin-4-amina, *N*-(6-Butoxi)hexil]quinolin-4-amina, *N*-[10-(Hexiloxi)deci]-quinolin-4-amina, *N*-(10-Butoxideci]quinolin-4-amina, *N*-(5-Metoxipentil]quinolin-4-amina.

En otra modalidad descrita de los compuestos de la Fórmula IA1, n es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; p es 1; uno de R^1 y R^2 es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste de halo, metilo y perfluorometilo; y R^3 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[8-(Hexiloxi)octil]-2-metilquinolin-4-amina, 7-Cloro-*N*-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina, 8-Cloro-*N*-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-[8-(Hexiloxi)octil]-7-(trifluorometil]quinolin-4-amina, *N*-[8-(Hexiloxi)octil]-8-(trifluorometil]quinolin-4-amina.

En otra modalidad descrita de los compuestos de la Fórmula IA1 en la cual R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno: n es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; p es 1; R^3 es alquilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[5-[3-(Hexiloxi)propoxi]pentil]quinolin-4-amina, *N*-[3-[5-(Hexiloxi)pentiloxi]propil]quinolin-4-amina, *N*-[8-(3-Etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-[8-(2-Propoxietoxi)octil]quinolin-4-amina.

Un subconjunto de los compuestos de la Fórmula IA1 puede ser representado por la Fórmula IA1a



en donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; p es 0 o 1; q es 0 o 1, a condición de que si p es 1 entonces n no debe ser 0 o 1. Uno de R^1 y R^2 es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, metilo y perfluorometilo. R^4 es hidrógeno o halo. R^5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; halo; alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido por fenilo o fenoxi; alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido por fenilo o fenoxi, a condición de que cuando es sustituido por fenoxi el grupo alcoxi debe tener no más de un átomo de carbono; fenilo; fenoxi; $C(O)OR^6$; $C(O)NHR^6$; o $NHC(O)R^6$, en donde R^6 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En la invención reivindicada R^1 de la Fórmula IA1a es hidrógeno y R^2 es hidrógeno. En una modalidad reivindicada p es 1 y R^4 es hidrógeno. En una modalidad descrita R^5 es hidrógeno. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[8-(Benciloxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-(6-Fenoxihexil)-quinolin-4-amina, *N*-(8-Fenoxi)octil]quinolin-4-amina.

En una modalidad reivindicada de la Fórmula IA1a, tanto R^1 como R^2 son hidrógeno, q es 0 y R^5 es alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido por fenilo. En una modalidad reivindicada más específica R^5 está en la posición orto. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[2-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etil]quinolin-4-amina, *N*-[3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina, *N*-[4-[2-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinolin-4-amina, *N*-[3-[2-(Benciloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina, *N*-[3-(2-Metoxifenoxi)-propil]quinolin-4-amina, *N*-[3-[2-(Benciloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina. Alternativamente R^5 está en la posición meta. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[8-(3-Metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-[4-[3-(Hexiloxi)-fenoxi]butil]quinolin-4-amina, *N*-[3-[3-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina, *N*-[2-[3-(Hexiloxi)fenoxi]etil]-quinolin-4-amina. Alternativamente R^5 está en la posición para. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[8-(4-Metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-[6-(4-Metoxifenoxi)-hexil]quinolin-4-amina, *N*-[2-[4-(Hexiloxi)fenoxi]etil]-quinolin-4-amina, *N*-[3-[4-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina, *N*-[4-[4-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinolin-4-amina.

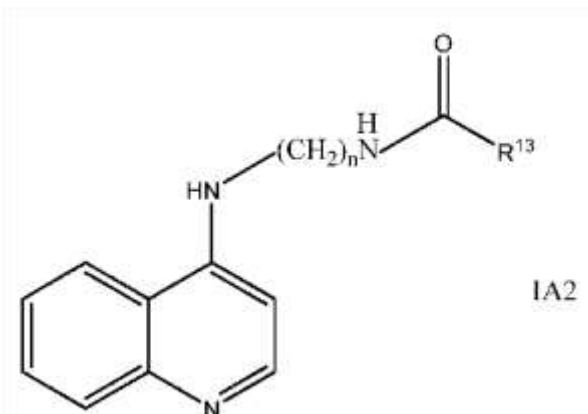
En otra modalidad descrita de la Fórmula IA1a, R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno, p es 1, R^4 es hidrógeno y R^5 es alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[8-(*m*-Toliloxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-[8-(*p*-Toliloxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-[8-(*o*-Toliloxi)octil]-quinolin-4-amina, *N*-

[8-(4-*terc*-Butilfenoxi)octil]quinolin-4-amina. Alternativamente R^5 es fluoro. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[8-(4-Fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-[8-(3-Fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina, *N*-[8-(2-Fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina.

En otra modalidad descrita de la Fórmula IA1a, R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno y p es 0. En una modalidad descrita más específica q es 0. En todavía una modalidad descrita más específica n es 0. Los ejemplos de este compuesto incluyen *N*-(Bifenil-4-il)quinolin-4-amina, *N*-(4-Hexilfenil)quinolin-4-amina, 4-(Quinolin-4-ilamino)benzoato de hexilo, *N*-(4-Fenoxifenil)quinolin-4-amina, *N*-(3-Fenoxifenil)quinolin-4-amina, *N*-(2-Fenoxifenil)quinolin-4-amina, *N*-[4-(Quinolin-4-ilamino)fenil]hexanamida, *N*-[3-(Quinolin-4-ilamino)fenil]-hexanamida, *N*-Hexil-4-(quinolin-4-ilamino)benzamida, *N*-Hexil-3-(quinolin-4-ilamino)benzamida. Alternativamente R^5 es alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido por fenilo. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-(4-Metoxifenil)quinolin-4-amina, *N*-[4-(Benciloxi)fenil]quinolin-4-amina, *N*-(4-Butoxifenil)quinolin-4-amina, *N*-[4-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina, *N*-[3-(Benciloxi)fenil]quinolin-4-amina, *N*-[3-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina, *N*-[2-(Benciloxi)fenil]quinolin-4-amina, *N*-[2-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina, *N*-[2-Fluoro-4-(hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina. En otra modalidad descrita de la Fórmula IA1a, R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno, p es 0, q es 0 y n es 1 o 2. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-Bencilquinolin-4-amina y *N*-Fenetilquinolin-4-amina.

En otra modalidad reivindicada de la Fórmula IA1a, R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno, p es 0 y q es 1. R^5 puede ser alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[4-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina, *N*-[3-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina, *N*-[2-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina, *N*-[3-Fluoro-4-(hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina, *N*-[4-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina, *N*-[3-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina. Alternativamente R^5 es fenoxi o alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por fenilo. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-(3-Fenoxibencil)quinolin-4-amina, *N*-[3-(Benciloxi)bencil]quinolin-4-amina, *N*-(3-Fenetoxibencil)quinolin-4-amina.

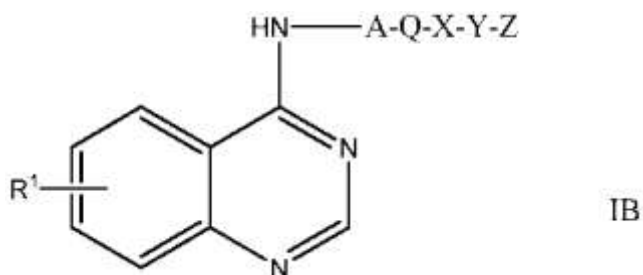
Otra modalidad descrita más específica de los compuestos en los cuales G es quinolilo puede ser representada por la Fórmula IA2



en donde n es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. R^{13} es fenilo sustituido o no sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o 2-, 3- o 4-piridilo. En una modalidad descrita R^{13} es fenilo no sustituido. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[4-(Quinolin-4-ilamino)butil]benzamida, *N*-[6-(Quinolin-4-ilamino)hexil]benzamida, *N*-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]benzamida. En otra modalidad descrita R^{13} es fenilo sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos compuestos incluyen 3-Metoxi-*N*-[8-(quinolin-4-ilamino)octil]benzamida, 4-Metoxi-*N*-[8-(quinolin-4-ilamino)octil]benzamida, 2-(Hexiloxi)-*N*-[2-(quinolin-4-ilamino)etil]benzamida, 2-(Hexiloxi)-*N*-[3-(quinolin-4-ilamino)propil]benzamida, 2-(Hexiloxi)-*N*-[4-(quinolin-4-ilamino)butil]benzamida. Alternativamente R^{13} es 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]-picolinamida, *N*-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]nicotinamida, *N*-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]isonicotinamida.

Otros ejemplos de los compuestos de la Fórmula IA incluyen *N*-(Piridin-4-ilmetil)quinolin-4-amina, *N*-(Piridin-3-ilmetil)quinolin-4-amina, *N*-(Piridin-2-ilmetil)quinolin-4-amina, *N*-Hexilquinolin-4-amina, *N*-(Decil)quinolin-4-amina, *N*-(Dodecil)quinolin-4-amina, N^1, N^8 -Di(quinolin-4-il)octano-1,8-diamina. Otros ejemplos de los compuestos de la Fórmula I en los cuales G es quinolilo incluyen *N*-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-6-amina, *N*-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-3-amina, *N*-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-8-amina, *N*-[8-(Hexiloxi)octil]-2-(trifluorometil)quinolin-4-amina, 7-Cloro-*N*-decilquinolin-4-amina, 7-Cloro-*N*-dodecilquinolin-4-amina.

Algunos de los compuestos descritos en este documento en los cuales G es quinazolilo sustituido o no sustituido pueden ser representados por la Fórmula IB



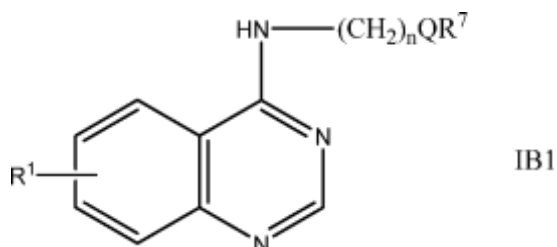
en donde A está ausente o presente y es alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, a condición de que si A tiene

1 átomo de carbono Q debe estar ausente. Q está ausente o presente y es O, NHC(O) o NH, a condición de que si A está ausente Q debe estar ausente, y si tanto X como Y están ausentes Q no puede ser O o NH.

X está ausente o presente y es alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, a condición de que si Y está ausente y Z es alcoxi o fenoxi X debe tener más de 1 átomo de carbono. Y está ausente o presente y es fenilo sustituido o no sustituido por halo o es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. Z está ausente o presente y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea sustituido o no sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea sustituido o no sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, fenilo, fenoxi o NHC(O)R⁶ o C(O)NHR⁶ o C(O)OR⁶ donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a condición de que si la totalidad de A, Q, X y Y están ausentes entonces Z debe ser alquilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. R¹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, metilo y perfluorometilo.

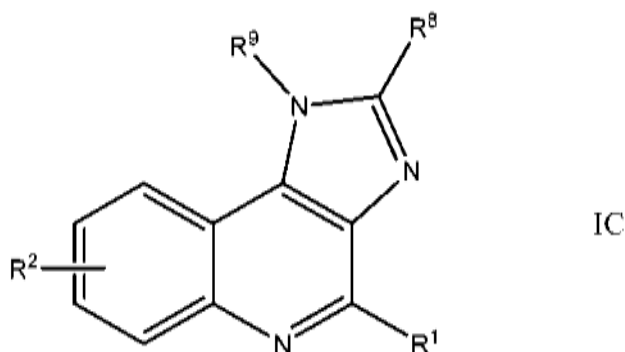
En una modalidad descrita de la Fórmula IB, R¹ es hidrógeno. En otra modalidad descrita, A-Q-X-Y-Z se selecciona del grupo que consiste de alcoxifenilalquilo, alcoxifenilo, alcoxifenoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, fenoxifenilo, fenoxifenilalquilo, fenilalcoxifenilalquilo, fenoxialquilo, fenilalcoxialquilo, alquilfenoxialquilo, alquilo, (halofenoxi)alquilo, bifenilo, alquilfenilo, alcoxycarbonilfenilo, *N*-alquilcarbamoilfenilo, alcoxi(halofenilo), fenilalquilo, alcoxi(halofenil)alquilo, (alcoxi benzamido)alquilo, picolinamidoalquilo, nicotinamidoalquilo, isonicotinamidoalquilo, fenilalcoxifenoxialquilo, alquilalcoxifenilo, fenilalcoxifenilo, piridilalquilo, *N*-(quinazolilamino)alquilo y *N*-(quinolilamino)alquilo.

Un subconjunto de los compuestos de la Fórmula IB puede ser representado por la Fórmula IB1



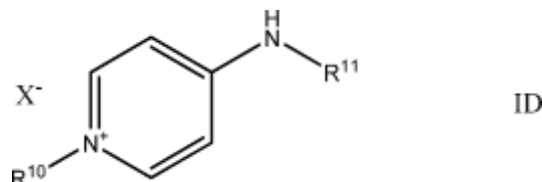
en donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12; Q está ausente o presente y es O o NHC(O), a condición de que si Q es presente n no puede ser 0 o 1; y a condición de que si Q está ausente, entonces (CH₂)_nR⁷ debe tener más de 5 átomos de carbono. R¹ es hidrógeno o halo. R⁷ se selecciona del grupo que consiste de: hidrógeno; alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y fenilo o un anillo aromático monocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, sustituido o no sustituido por alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o fenilo o fenoxi. En una modalidad Q está ausente. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-(Decil)quinazolin-4-amina, *N*-Dodecilquinazolin-4-amina, *N*-Decil-7-fluoroquinazolin-4-amina, *N*-Dodecil-7-fluoroquinazolin-4-amina, 7-Cloro-*N*-dodecilquinazolin-4-amina, 7-Cloro-*N*-dodecilquinazolin-4-amina. En otra modalidad descrita Q es O o NHC(O). Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-(6-Butoxi)hexilquinazolin-4-amina, *N*-[8-(Hexiloxi)octil]quinazolin-4-amina, *N*-[8-(4-Metoxifenoxi)octil]quinazolin-4-amina, *N*-{2-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etil}quinazolin-4-amina, *N*-{3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil}quinazolin-4-amina, *N*-{4-[2-(Hexiloxi)fenoxi]butil}quinazolin-4-amina, *N*-[8-(Quinazolin-4-ilamino)octil]nicotinamida. En una modalidad descrita de la Fórmula IB1, n es 1, Q está ausente y R⁷ es fenilo sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o fenoxi. Los ejemplos de estos compuestos incluyen *N*-[3-(Hexiloxi)encil]quinazolin-4-amina, *N*-[3-(Deciloxi)encil]quinazolin-4-amina, *N*-(3-Fenoxibencil)quinazolin-4-amina, *N*-[4-(Deciloxi)encil]quinazolin-4-amina, *N*-[4-(Hexiloxi)encil]quinazolin-4-amina.

Algunos de los compuestos descritos en este documento en los cuales G es imidazoquinolilo sustituido o nosustituido pueden ser presentados por la Fórmula IC



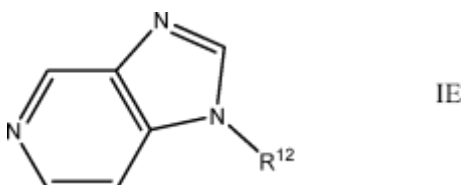
en donde R¹ es hidrógeno, OH, NH₂ o N(CH₃)₂; R² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, metilo y perfluorometilo; R⁸ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono sustituido o no sustituido por alcoxi que tiene 1 o 2 átomos de carbono o acetoxi; y R⁹ es un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, sustituido o no sustituido por hidroxilo o alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, a condición de que si es sustituido por hidroxilo o alcoxi R⁹ debe tener más de 1 átomo de carbono. En una modalidad descrita R² es hidrógeno. Los ejemplos de estos compuestos incluyen 1-[2-(Etoximetil)-¹H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol, Acetato de 1-(4-amino-1-isobutil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)pentilo, 1-Isobutil-2-pentadecil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-ol, 1-Octil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-Hexadecil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-Hexadecil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, 1-Dodecil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-{5-[3-(Hexiloxi)propoxi]pentil}-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-{3-[3-(Hexiloxi)fenoxilpropil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina. En otra modalidad descrita de la Fórmula IC, R² es hidrógeno y R⁹ es un grupo alquilo no ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de estos compuestos incluyen 1-[2-(Dodecilo)etil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-[2-(Dodecilo)etil]-N,N-dimetil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, 1-[6-(Octiloxi)hexil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-(8-Etoxi)octil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-(8-Metoxi)octil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-(8-Butoxi)octil-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-[9-(Hexiloxi)nonil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-(10-Butoxidecil)-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-[3-(Deciloxi)propil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-[4-(Deciloxi)butil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina, 1-[8-(Hexiloxi)octil]-¹H-imidazo[4,5-c]quinolina.

Algunos de los compuestos descritos en este documento en los cuales G es piridinio sustituido pueden ser representados por la Fórmula ID



en donde R¹⁰ es alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, sustituido o no sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a condición de que si es sustituido por alcoxi R¹⁰ debe tener más de 1 átomo de carbono. R¹¹ es hidrógeno; o alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, sustituido o no sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, a condición de que si es sustituido por alcoxi R¹¹ debe tener más de 1 átomo de carbono. X⁻ es un contraión. Los ejemplos de estos compuestos incluyen una sal de 4-Amino-1-[8-(hexiloxi)octil]piridinio y yoduro de 4-(8-Metoxioctilamino)-1-metilpiridinio.

En una modalidad descrita G es ¹H-imidazo[4,5-c]piridina. Algunos de estos compuestos pueden ser presentados por la Fórmula IE



en donde R¹² es alquilo que tiene de 2 a 16 átomos de carbono, sustituido o no sustituido por alcoxi que tiene de 4 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de estos compuestos incluyen 1-[8-(Hexiloxi)octil]-¹H-imidazo[4,5-c]piridina, 1-Hexadecil-¹H-imidazo[4,5-c]piridina, 1-(10-Butoxidecil)-¹H-imidazo[4,5-c]piridina.

Los ejemplos en los cuales G es piridilo incluyen N-(8-Metoxioctil)piridin-4-amina, N-[8-(Hexiloxi)octil]piridin-3-amina y N-[8-(Hexiloxi)octil]-piridin-2-amina.

Los ejemplos en los cuales G es pirimidilo incluyen N-[8-(Hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina y N-[8-(Hexiloxi)octil]pirimidin-2-

amina. En una modalidad descrita G es ¹H-imidazolilo de 5-arilo. Los ejemplos de estos compuestos incluyen 1-[8-(Hexiloxi)octil]-4-fenil-¹H-imidazol. Los ejemplos de los compuestos en los cuales G es isoquinolilo incluyen N-[8-(Hexiloxi)octil]isoquinolin-1- amina, N-[8-(Hexiloxi)octil]isoquinolin-5-amina. Los ejemplos de los compuestos en los cuales G es quinoxalilo incluyen N-[8-(Hexiloxi)octil]quinoxalin-2-amina. Los ejemplos de los compuestos en los cuales G es bencimidazolilo incluyen 1-[8-(Hexiloxi)octil]-¹H-bencimidazol. Los ejemplos de los compuestos en los cuales G es pirazinilo incluyen N-[8-(Hexiloxi)octil]pirazin-2- amina. Los ejemplos de los compuestos en los cuales G es indolilo incluyen 1-[8-(Hexiloxi)octil]-¹H-indol. En una modalidad descrita G es 3H-imidazo[4,5-b]piridina. Los ejemplos de estos compuestos incluyen 3-[8-(Hexiloxi)octil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

En ciertas modalidades descritas, uno o más de los siguientes compuestos se excluyen: imiquimod; 4- (n-decilamino)quinolina [58911-14-1]; 4- decilaminoquinazolina [22754-12-7].

En una modalidad descrita del compuesto de esta invención, el compuesto está en forma sustancialmente pura (por lo menos 98%). Esta invención proporciona profármacos de los compuestos y sales descritas anteriormente y sus usos como se describiera en este documento. Cuandoquiera que un anillo de fenilo sea sustituido, la sustitución puede ser en la posición orto, meta o para.

Secuencias de reacción

Los compuestos de la presente invención pueden hacerse de acuerdo con las siguientes secuencias de reacción.

El compuesto de la fórmula I en donde G es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno del anillo, ya sea sustituido o no sustituido en un carbono del anillo por halo, metilo o perfluorometilo;

N es nitrógeno, H es hidrógeno;

A está ausente o presente y es alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, a condición de que si A tiene 1 átomo de carbono Q debe estar ausente;

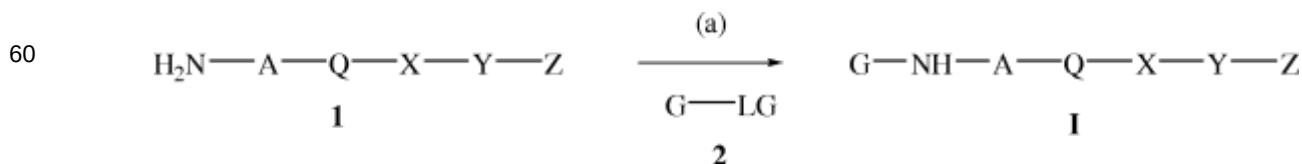
Q está ausente o presente y es O, NHC(O) o NH, a condición de que si A está ausente Q debe estar ausente, y si tanto X como Y están ausentes Q no puede ser O o NH;

X está ausente o presente y es alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, a condición de que si Y está ausente y Z es alcoxi o fenoxi X debe tener más de 1 átomo de carbono;

Y está ausente o presente y es fenilo sustituido o no sustituido por halo o es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene un átomo de nitrógeno;

Z está ausente o presente y es: a) hidrógeno, b) alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea sustituido o no sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, c) alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ya sea sustituido o no sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, d) fenilo, e) fenoxi o f) NHC(O)R⁶ o C(O)NHR⁶ o C(O)OR⁶ donde R⁶ es alquilo con 1 a 6 átomos de carbono excepto si tanto X como Y están ausentes, a condición de que si la totalidad de A, Q, X y Y están ausentes entonces Z debe ser alquilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, se puede preparar a partir de la reacción del compuesto de la fórmula 1 con el compuesto de la fórmula 2 donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno, sulfonyloxi, siloxi o borato por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia 1. Si LG se localiza en una posición en el anillo aromático que es activada por un átomo de nitrógeno, la reacción del paso puede proceder térmicamente sin el uso de un catalizador y se prefiere que LG sea halo y se prefiere más que LG sea cloro. G se selecciona preferiblemente del grupo de compuestos que consiste de 4-quinolilo, 4-quinazolilo, 2-quinolilo, 2-quinazolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinoxalilo, 1-ftalazilo, 2-piridilo, 4-piridilo, 2- pirimidilo, 4-pirimidilo y 2-pirazinilo sustituidos o no sustituidos. El compuesto de la fórmula 1 y el compuesto de la fórmula 2 y una base adecuada tal como trietilamina, tripropilamina, N-metilmorfolina o diisopropiletilamina se calientan en un solvente adecuado tal como 1-pentanol, 1- butanol, 2-propanol, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o una mezcla de solventes adecuados. Si LG no está localizado en una posición en el anillo aromático que es activada por un átomo de nitrógeno, la reacción puede proceder con el uso de un catalizador tal como un catalizador de complejo de metales de transición tal como un complejo de paladio o un complejo de níquel.

Secuencia de Reacción 1



El compuesto de la fórmula 7 donde T es CH y R² está presente o T es N y R² está ausente y donde ya sea: a) n es 2-12

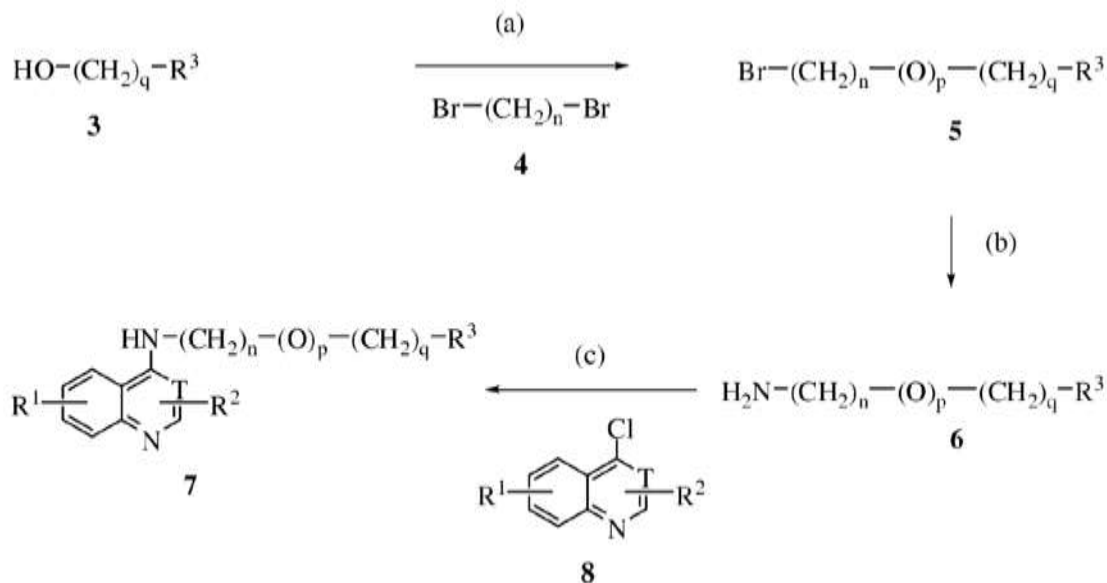
y p es 1; o b) n es 0 o 1 y p es 0; y donde q es 0 o 1 y uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halo, metilo y perfluorometilo y R³ es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ya sea sustituido o no sustituido por: a) un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno o fenilo ya sea sustituido o no sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o b) alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a condición de que si R³ es alquilo sustituido por alcoxi entonces alquilo no puede tener 1 átomo de carbono; fenilo sustituido o no sustituido por halo y sustituido o no sustituido por: a) alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, b) alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido por fenilo o fenoxi a condición de que cuando es sustituido por fenoxi el grupo alcoxi debe tener más de un átomo de carbono, c) fenilo, d) fenoxi o e) C(O)OR⁶, C(O)NHR⁶ o NHC(O)R⁶ en donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se puede preparar iniciando a partir del compuesto de la fórmula 3 o iniciando a partir del compuesto de la fórmula 6 por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia 2.

Algunos compuestos de la fórmula 3 y algunos compuestos de la fórmula 6 están disponibles comercialmente. El compuesto de la fórmula 3 se hace reaccionar con el compuesto de fórmula 4 para proporcionar el compuesto de la fórmula 5 por vía de la reacción del paso (a): el compuesto de la fórmula 3 se trata con una base adecuada y luego se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula 4. La selectividad de la reacción para la sustitución de solo uno de los bromuros del compuesto de la fórmula 4 se puede incrementar por medio del uso de un exceso estequiométrico del compuesto de la fórmula 3. Si n es 1, cualquier base que se utilice comúnmente para convertir un alcohol a un alcóxido es adecuada, tal como hidruro de sodio o un alcóxido de metal alcalino impedido tal como isopropóxido de sodio. Si n es 1, la base debe hacerse reaccionar completamente con el compuesto de la fórmula 3 antes de que se realice la adición del compuesto de la fórmula 4. Si n es 0, cualquier base que se utilice comúnmente para convertir un fenol a un fenóxido es adecuada, tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio. Si n es 0, el compuesto de la fórmula 4 puede estar presente cuando la base se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula 3.

El compuesto de la fórmula 5 se convierte al compuesto de la fórmula 6 por vía de reacciones del paso (b), la síntesis de Gabriel de aminas primarias. El compuesto de la fórmula 5 se hace reaccionar con ftalimida de potasio bajo condiciones utilizadas convencionalmente para proporcionar el producto intermedio de ftalimida, el cual se convierte al compuesto de la fórmula 6 bajo condiciones utilizadas convencionalmente tal como monohidrato de hidrazina en etanol a reflujo. Se puede utilizar cualquier método para la escisión de ftalimidas.

El compuesto de la fórmula 6 se convierte al compuesto de la fórmula 7 por vía del paso (c): el compuesto de la fórmula 6 reacciona con el compuesto de la fórmula 7 en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina, diisopropilamina o tripropilamina a una temperatura elevada en un solvente adecuado, tal como 2-propanol calentado a reflujo si T es N o 1-pentanol calentado a reflujo o dimetilformamida o N-metilpirrolidinona a 130-150°C si T es CH.

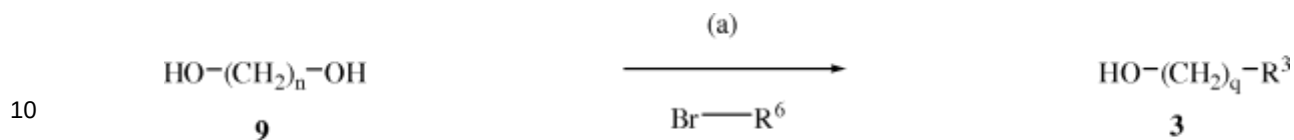
Secuencia de Reacción 2



El compuesto de la fórmula 3 donde q es 0 o 1 y R³ es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, a condición de que si R³ es alquilo sustituido por alcoxi entonces alquilo no puede tener un átomo de carbono, se puede preparar por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia de Reacción 3. En el paso (a), el compuesto de la fórmula 9 donde n es 2-11 se trata con cualquier base que se utilice comúnmente para convertir un alcohol a un alcóxido, tal como hidruro de sodio o un alcóxido de metal alcalino impedido tal como

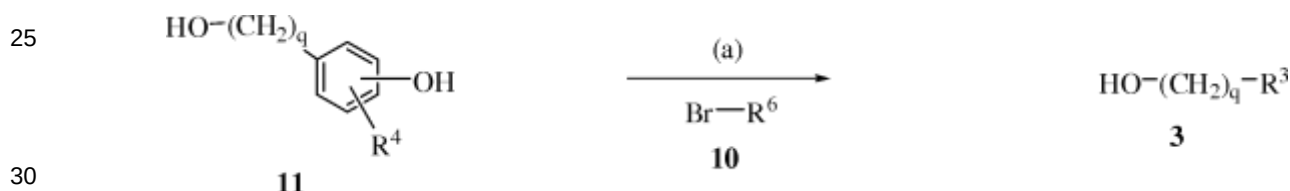
isopropóxido de sodio. Luego, el compuesto de la fórmula **10** donde R^6 es alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono se agrega. La selectividad de la reacción para la alquilación de solo uno de los hidroxilos del compuesto de la fórmula **9** se puede incrementar por medio del uso de un exceso estequiométrico del compuesto de la fórmula **9**.

5 Secuencia de Reacción 3



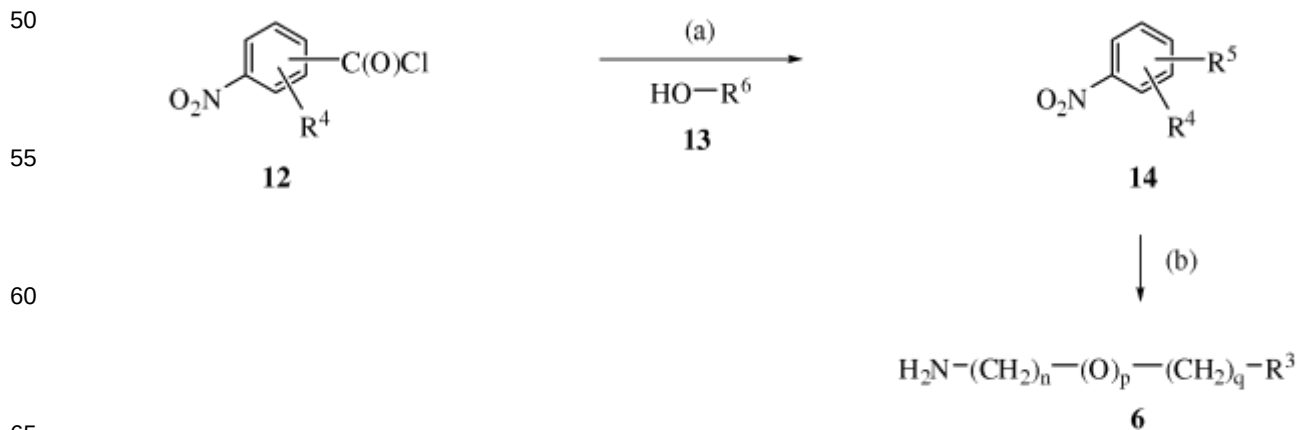
El compuesto de la fórmula **3** donde q es 0 o 1 y R^3 es fenilo sustituido por halo, alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono no sustituido o sustituido por fenilo o fenoxi, se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula **11** donde q es 0 o 1 y R^4 es hidrógeno o halo por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia de Reacción 4. El compuesto de la fórmula **11** se trata con una base adecuada tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio y se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula **10**, donde R^6 es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono no sustituido o sustituido por fenilo o fenoxi. Cuando se utilizan bases de carbonato con el compuesto de la fórmula **11** en donde q es 1, el hidroxilo aromático reaccionará selectivamente con el compuesto de la fórmula **10**, a pesar de la presencia del hidroxilo alifático. Si n es 0, el uso de un exceso estequiométrico del compuesto de la fórmula **11** minimizará la cantidad del producto secundariodialquilado.

Secuencia de Reacción 4



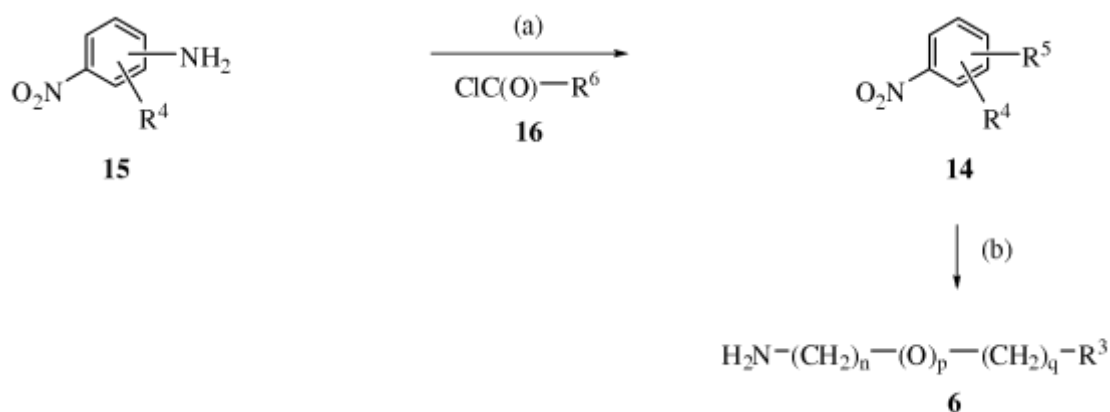
El compuesto de la fórmula **6** donde n es 0, p es 0, q es 0 y R^3 es fenilo sustituido o no sustituido por halo, C(O)OR^6 en donde R^6 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se puede preparar iniciando a partir del compuesto de la fórmula **12** donde R^4 es hidrógeno o halo y el compuesto de la fórmula **13** donde R^6 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia de Reacción 5. El compuesto de la fórmula **12** puede estar disponible comercialmente o se puede preparar a partir del ácido carboxílico utilizando métodos convencionales. El compuesto de la fórmula **14** donde R^4 es hidrógeno o halo y R^5 es C(O)OR^6 en donde R^6 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se prepara a partir de la reacción del compuesto de la fórmula **12** con el compuesto de la fórmula **13** en presencia de una base tal como piridina o trietilamina por vía del paso (a). Cualquiera de los métodos convencionales para la preparación de ésteres carboxílicos a partir de ácidos carboxílicos o sus derivados y alcoholes se puede utilizar para preparar un compuesto de la fórmula **14**. Si el compuesto de la fórmula **13** se reemplaza por el análogo de amina, la secuencia de reacción producirá el compuesto de la fórmula **6** en donde R^3 es sustituido por C(O)NHR^6 . El compuesto de la fórmula **14** se reduce para formar el compuesto de la fórmula **6** por medio de la reducción catalítica utilizando hidrógeno y un catalizador de paladio sobre carbón vegetal por vía del paso (b). Cualquiera de los métodos convencionales para la reducción selectiva de grupos nitro a grupos amino en presencia de grupos éster carboxílico se puede utilizar en el paso (b).

Secuencia de Reacción 5



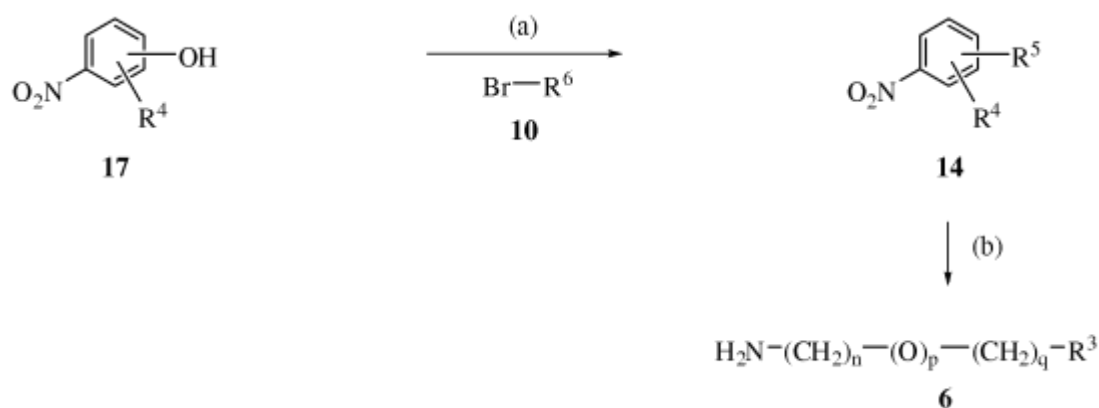
El compuesto de la fórmula **6** donde n es 0, p es 0, q es 0 y R³ es fenilo sustituido o no sustituido por halo, NHC(O)R⁶ en donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se puede preparar iniciando a partir del compuesto de la fórmula **15** donde R⁴ es hidrógeno o halo y el compuesto de la fórmula **16** donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia de Reacción 5. El compuesto de la fórmula **15** y el compuesto de la fórmula **16** pueden reaccionar para producir el compuesto de la fórmula **14** en donde R⁴ es hidrógeno o halo y R⁵ es NHC(O)R⁶ en donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono por vía de la reacción del paso (a) bajo cualquier condición convencional para preparar carboxamidas a partir de la reacción de aminas con cloruros de ácido carboxílico. El compuesto de la fórmula **14** se reduce para formar el compuesto de la fórmula **6** por medio de la reducción catalítica utilizando hidrógeno y un catalizador de paladio sobre carbón vegetal por vía del paso (b). Cualquiera de los métodos convencionales para la reducción de grupos nitro a grupos amino se puede utilizar en el paso (b).

Secuencia de Reacción 6



El compuesto de la fórmula **6** donde n es 0, p es 0, q es 0 y R³ es fenilo sustituido o no sustituido por halo, alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, se puede preparar iniciando a partir del compuesto de la fórmula **17** donde R⁴ es hidrógeno o halo y el compuesto de la fórmula **10** donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por fenilo o fenoxi por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia de Reacción 7. Una mezcla del compuesto de la fórmula **17** y el compuesto de la fórmula **10** se hace reaccionar en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio y un solvente adecuado tal como dimetilformamida para proporcionar el compuesto de la fórmula **14** donde R⁴ es hidrógeno o halo y R⁵ es alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi. El compuesto de la fórmula **14** se reduce para formar el compuesto de la fórmula **6** por medio de la reducción catalítica utilizando hidrógeno y un catalizador de paladio sobre carbón vegetal por vía del paso (b). Cualquiera de los métodos convencionales para la reducción de grupos nitro a grupos amino se puede utilizar en el paso (b).

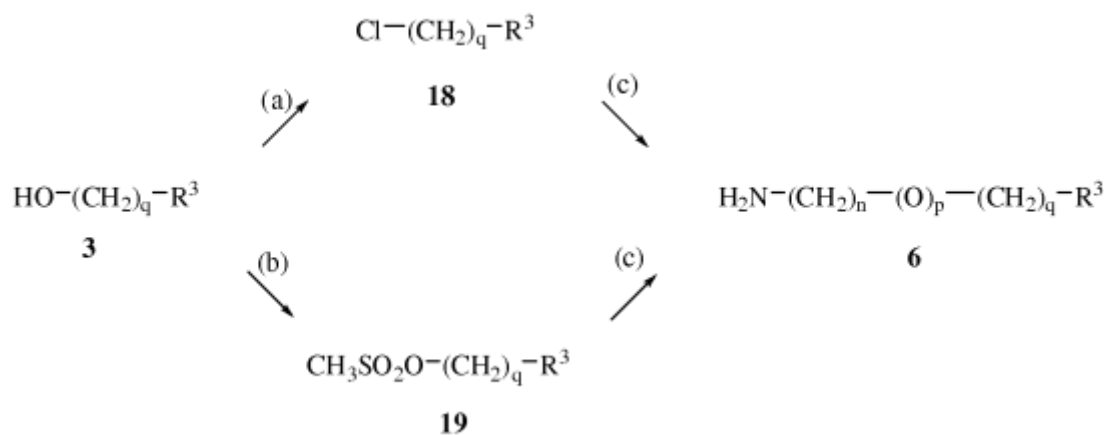
Secuencia de Reacción 7



El compuesto de la fórmula **6** donde n es 0, p es 0, q es 1 y R³ es ya sea fenilo o un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, que no es sustituido o es sustituido por halo y por: a) alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, b) alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, c) fenilo, d) fenoxi o e) NHC(O)R⁶ o C(O)NHR⁶ o C(O)OR⁶ donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono se puede preparar iniciando a partir del compuesto de la fórmula **3** donde q es 1 y R³ es ya sea fenilo o un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, que no es sustituido o es sustituido por

halo y por: a) alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, b) alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, c) fenilo, d) fenoxi o e) NHC(O)R^6 o C(O)NHR^6 o C(O)OR^6 donde R^6 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia de Reacción 8. El compuesto de la fórmula **3** se convierte al compuesto de la fórmula **18** por vía de la reacción del paso (a) por medio del tratamiento con cloruro de tionilo. Cualquiera de los reactivos y reacciones que se utilizan convencionalmente para convertir un alcohol y particularmente un alcohol bencílico a un haluro y particularmente un haluro bencílico se puede utilizar en el paso (a). Alternativamente, el compuesto de la fórmula **3** se convierte al compuesto de la fórmula **19** por vía de la reacción del paso (b) por medio del tratamiento con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina. En el paso (b), cualquier reactivo de sulfonilación que se utilice convencionalmente para convertir un hidroxilo a un grupo saliente se puede sustituir por cloruro de metanosulfonilo y cualquier base adecuada se puede utilizar en lugar de trietilamina. El compuesto de la fórmula **18** o el compuesto de la fórmula **19** se convierte al compuesto de la fórmula **6** por vía de reacciones del paso (c), la síntesis de Gabriel de aminas primarias. El compuesto de la fórmula **18** o el compuesto de la fórmula **19** se hace reaccionar con ftalimida de potasio bajo condiciones utilizadas convencionalmente para proporcionar el producto intermedio de ftalimida, el cual se convierte al compuesto de la fórmula **6** bajo condiciones utilizadas convencionalmente tal como monohidrato de hidrazina en etanol a reflujo. Cualquier método para la escisión de ftalimidias se puede utilizar.

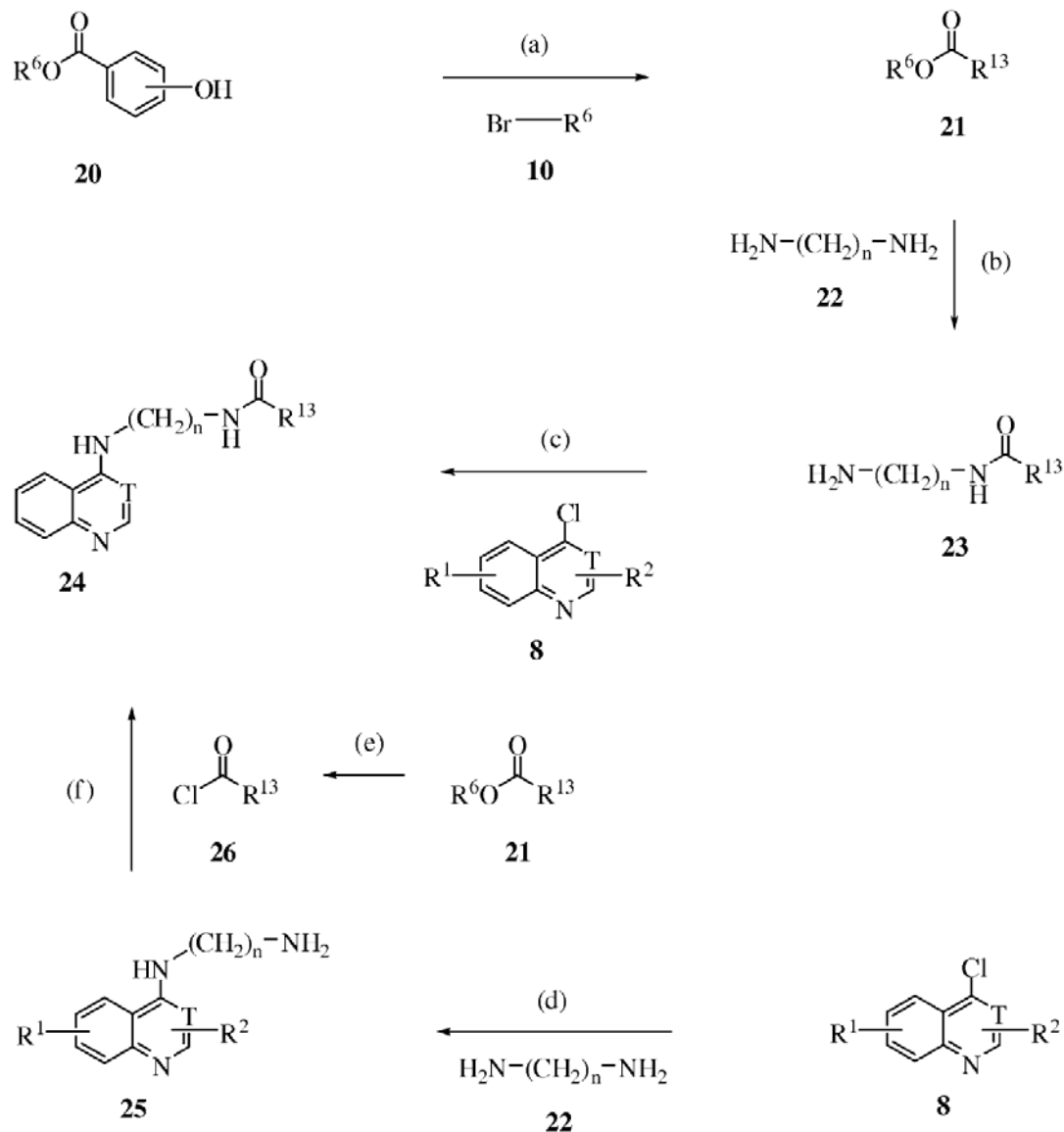
Secuencia de Reacción 8



El compuesto de fórmula **24** donde T es CH y R^2 está presente o T es N y R^2 está ausente y en donde n es 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8; R^1 y R^2 son hidrógeno; y R^{13} es fenilo, 2-, 3- o 4-piridilo no sustituido o sustituido por: a) alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, b) alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, c) fenilo o d) fenoxi se puede preparar iniciando a partir del compuesto de la fórmula **20** donde R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o, si está disponible comercialmente, iniciando a partir del compuesto de la fórmula **21** donde R^6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R^{13} es fenilo, 2-, 3-, o 4-piridilo no sustituido o sustituido por: a) alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, b) alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por un grupo fenilo o fenoxi, c) fenilo o d) fenoxi por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia de Reacción 9. El compuesto de la fórmula **20** se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula **10** donde R^6 es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio por vía de la reacción del paso (a). El derivado de ácido benzoico del compuesto de la fórmula **20** se puede utilizar como el material de partida, también, si dos equivalentes del compuesto de la fórmula **10** y dos equivalentes de una base adecuada se utilizan. El compuesto de la fórmula **21** se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula **22** donde n es 2-8 para producir el compuesto de la fórmula **23** por vía de la reacción del paso (b). El paso (b) se puede llevar a cabo en ausencia de un solvente a una temperatura de 100-130°C. La selectividad de acilación de solo uno de los grupos amino del compuesto de la fórmula **22** se puede incrementar por medio del uso de un exceso estequiométrico del compuesto de la fórmula **22**. El compuesto de la fórmula **23** se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula **8** para proporcionar el compuesto de la fórmula **24** por vía de la reacción del paso (c). Una mezcla del compuesto de la fórmula **23** y el compuesto de la fórmula **7** donde T es CH y R^1 y R^2 son hidrógeno se calienta en 1-pentanol a reflujo o dimetilformamida o N-metilpirrolidinona o una mezcla de los mismos a 130-160°C en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, tripropilamina, N-metilmorfolina o diisopropiletilamina para proporcionar el compuesto de la fórmula **24** donde T es CH. Una mezcla del compuesto de la fórmula **23** y el compuesto de la fórmula **7** donde T es N y R^1 y R^2 son hidrógeno se calienta en 2-propanol a reflujo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o diisopropiletilamina para proporcionar el compuesto de la fórmula **24** donde T es N. Como una preparación alternativa del compuesto de la fórmula **24**, el compuesto de la fórmula **8** donde T es CH y R^2 está presente o T es N y R^2 está ausente se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula **22** para proporcionar el compuesto de la fórmula **25** donde T es CH y R^2 está presente o T es N y R^2 está ausente por vía de la reacción del paso (d). El paso (d) se realiza utilizando el mismo solvente, temperatura y base como se describiera para el paso (c). El compuesto de la fórmula **21** se puede convertir al compuesto de la fórmula **26** por vía de las reacciones del paso (e). Cualquier método convencional

para la conversión de un éster carboxílico a un cloruro de ácido carboxílico se puede utilizar para el paso (e); por ejemplo, la saponificación básica y luego la reacción con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de fosforilo o cloruro de fósforo(V). El compuesto de la fórmula **25** donde T es CH o N y donde R¹ y R² son hidrógeno y el compuesto de la fórmula **26** se pueden hacer reaccionar para proporcionar el compuesto de la fórmula **24** donde T es CH o N por vía de la reacción del paso (f) utilizando cualquiera de los métodos convencionales para la formación de carboxamidas a partir de cloruros de ácido carboxílico y aminas.

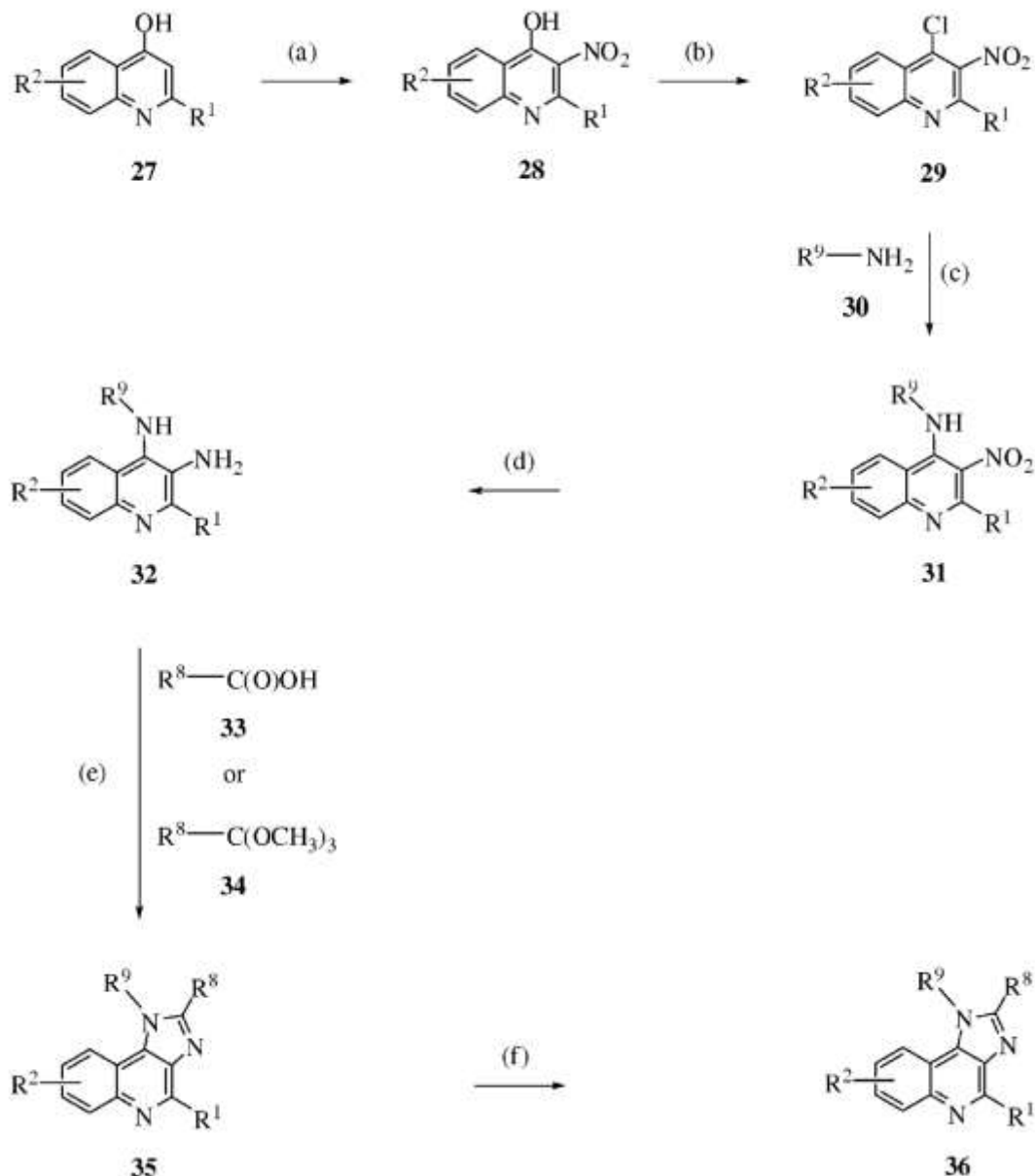
Secuencia de Reacción 9



El compuesto de la fórmula I en donde G es imidazoquinolilo no sustituido o sustituido en un átomo de carbono del anillo por halo, metilo o perfluorometilo; NH está ausente; R¹ es hidrógeno, OH, NH₂ o N(CH₃)₂; y ya sea: a) AQXYZ es representado por R⁸ y R⁹ es un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por hidroxilo o alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, a condición de que si es sustituido por hidroxilo o alcoxi R⁹ no puede tener 1 átomo de carbono o b) AQXYZ es representado por R⁹ y R⁸ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono no sustituido o sustituido por alcoxi que tiene 1 o 2 átomos de carbono o acetoxi se puede preparar iniciando a partir del compuesto de la fórmula 27 donde R¹ es hidrógeno o hidroxilo y R² es hidrógeno, halo, metilo o perfluorometilo por vía de la secuencia de reacción en la Secuencia de Reacción 10. En el paso (a), el compuesto de la fórmula 27 donde R¹ es hidrógeno o hidroxilo es nitrurado para producir el compuesto de la fórmula 28 utilizando ácido nítrico en ácido acético o ácido propiónico caliente. En el paso (b), el compuesto de la fórmula 28 se trata con un agente de cloración tal como cloruro de fosforilo, solo o en combinación con cloruro de fósforo(V) o con dicloruro fenilfosfónico para producir el compuesto de la fórmula 29, donde R¹ es cloro si el compuesto de la fórmula 28 tuvo hidroxilo como R¹. En el paso (c), el compuesto de la fórmula 29 se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula 30 en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina en un solvente inerte tal como diclorometano, auxiliado por el

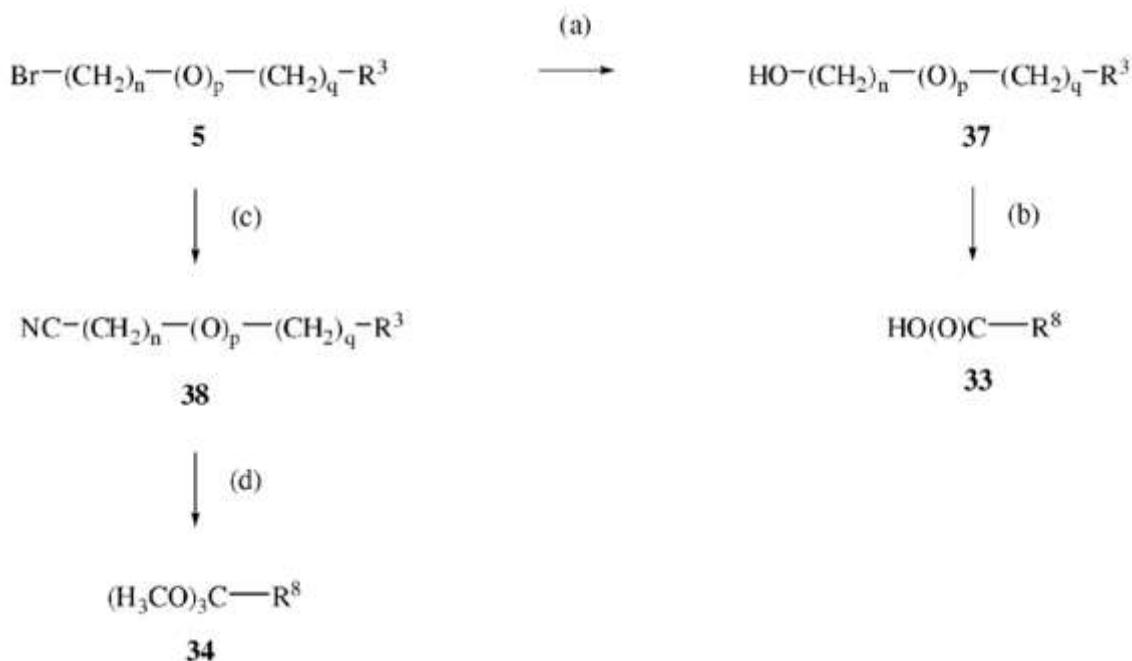
calentamiento moderado para producir el compuesto de la fórmula 31. Está bien establecido en la bibliografía que el 4-cloro del compuesto de la fórmula 29 donde R^1 es cloro es el más reactivo con aminas. Cualquiera de las aminas descritas en la invención se puede utilizar en el paso (c). Se descubrió que si el compuesto de la fórmula 29 donde R^1 es cloro se agita con el compuesto de la fórmula 30 en una mezcla de dimetilformamida y diclorometano inicialmente y luego el diclorometano se reemplaza por tolueno y la mezcla se calienta a reflujo, el compuesto de la fórmula 31 donde R^1 es $N(CH_3)_2$ se produce. En el paso (d), el grupo nitro del compuesto de la fórmula 31 se reduce por cualquiera de una variedad de métodos. Si R^1 es hidrógeno o cloro, la hidrogenación utilizando Pd al 5% o 10%-C o la reducción utilizando polvo de zinc y ácido clorhídrico producirá el compuesto de la fórmula 32 donde R^1 es hidrógeno. Si R^1 es cloro, la hidrogenación utilizando Pt al 10%-C producirá el compuesto de la fórmula 32 donde R^1 es cloro. Si R^1 es dimetilamino, todos esos métodos dejan a R^1 sin cambios. En el paso (e), la orto-diamina del compuesto de la fórmula 32 se calienta con el compuesto de ácido carboxílico de la fórmula 33 o el compuesto de la fórmula 34, o el orto-éster del compuesto de la fórmula 33, para producir el compuesto de la fórmula 35. Cualquier análogo de orto-éster del compuesto de la fórmula 33 se puede utilizar. En el paso (f), si el compuesto de la fórmula 35 donde R^1 es cloro se trata con condiciones hidrolíticas, el compuesto de la fórmula 36 donde R^1 es hidróxi se produce. En el paso (f), si el compuesto de la fórmula 35 donde R^1 es cloro se trata con amoníaco o una amina primaria, el derivado de R^1 -amino del compuesto de la fórmula 36 se produce. En el paso (f), si el compuesto de la fórmula 35 donde R^1 es cloro se trata con polvo de zinc y ácido clorhídrico, el compuesto de la fórmula 36 donde R^1 es hidrógeno se produce. El compuesto de la fórmula 35 donde R^1 y R^2 y R^8 son hidrógeno y R^9 es estable hacia las bases de organolitio se puede hacer reaccionar con una base de organolitio y luego se puede alquilar por medio de un organohaluro o aldehído para proporcionar el compuesto de la fórmula 36 donde R^8 contiene el derivado del reactivo de alquilación.

Secuencia de Reacción 10



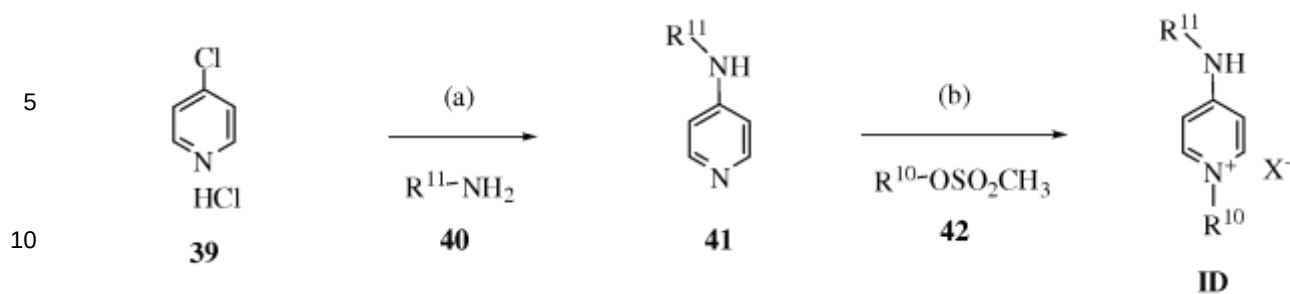
Si el compuesto de la fórmula **33**, o el compuesto de la fórmula **34**, o el compuesto de la fórmula **37** en donde n es 0-12, a condición de que si p es 1, entonces n no debe ser 0 o 1; p es 0 o 1; q es 0 o 1; R³ se selecciona del grupo que consiste de: alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ya sea no sustituido o sustituido por: a) un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o dos átomos de nitrógeno ya sea no sustituido o sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o b) alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a condición de que si R³ es alquilo sustituido por alcoxi entonces alquilo debe tener más de 1 átomo de carbono; y fenilo sustituido o no sustituido por halo y no sustituido o sustituido por: a) alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, b) alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono no sustituido o sustituido por fenilo o fenoxi, a condición de que cuando es sustituido por fenoxi el grupo alcoxi debe tener más de un átomo de carbono, c) fenilo, d) fenoxi o e) C(O)OR⁶, C(O)NHR⁶ o NHC(O)R⁶, donde R⁶ es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no está disponible comercialmente o como un producto intermedio sintético, el compuesto de la fórmula **5** se puede convertir al compuesto de la fórmula **37** y por lo tanto al compuesto de la fórmula **33**, o el compuesto de la fórmula **5** se puede convertir al compuesto de la fórmula **34** por vía de la reacción de Pinner por medio de la secuencia de reacción mostrada en la Secuencia de Reacción 11. En el paso (a), el compuesto de la fórmula **5** se hace reaccionar con la sal de metal alcalino de ácido acético, tal como acetato de potasio o acetato de sodio o acetato de litio, en un solvente adecuado tal como dimetilformamida. Luego, el éster de acetato se hidroliza a pH moderadamente básico para producir el compuesto de la fórmula **37**. El compuesto de la fórmula **37**, un alcohol primario, se puede oxidar al compuesto de ácido carboxílico de la fórmula **33** por vía de la reacción del paso (b) utilizando cualquiera de los numerosos métodos adecuados para la oxidación de alcoholes a ácidos, tal como la oxidación de Jones. Alternativamente, el compuesto de la fórmula **5** se hace reaccionar con un cianuro de metal alcalino tal como cianuro de sodio o cianuro de potasio en un solvente adecuado tal como dimetilformamida para producir el compuesto de la fórmula **38** por vía de la reacción del paso (c). En el paso (d), el compuesto de la fórmula **38** se hace reaccionar con un alcohol tal como metanol y un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico para formar el compuesto de la fórmula **34**.

Secuencia de Reacción 11



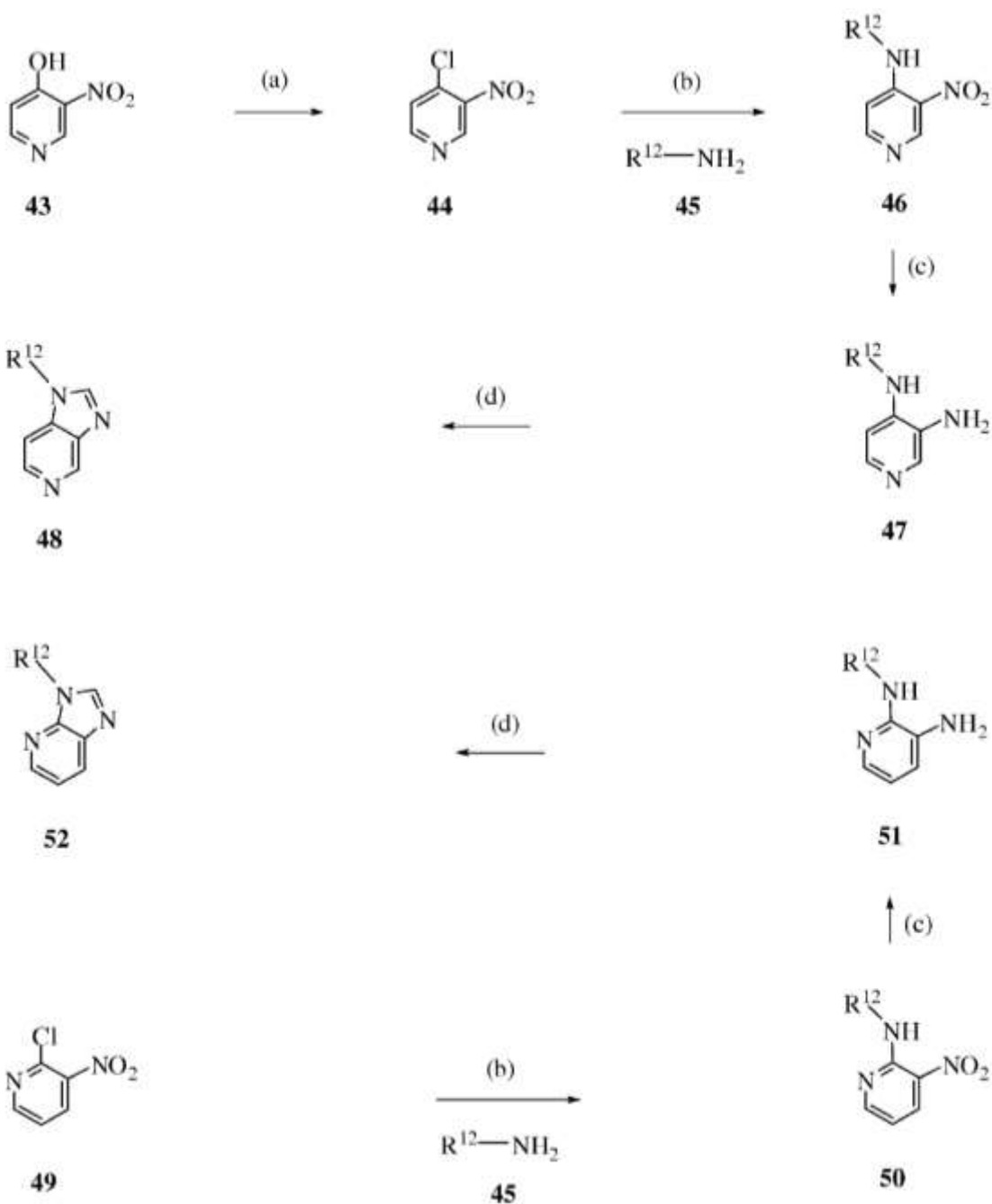
El compuesto de la fórmula **ID** en donde R¹⁰ es alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, a condición de que si es sustituido por alcoxi R¹⁰ debe tener más de 1 átomo de carbono; R¹¹ es hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, a condición de que si es sustituido por alcoxi R¹¹ debe tener más de 1 átomo de carbono; y X⁻ es un contraión se puede preparar por medio de la secuencia de reacción mostrada en la Secuencia de Reacción 12. Si el compuesto de la fórmula **41** no está disponible comercialmente, el compuesto **39**, clorhidrato de 4-cloropiridina, se puede utilizar para prepararlo por vía de la reacción del paso (a). El compuesto **39** se calienta a 130-140°C en un alcohol impedido tal como 2-propanol en presencia de una base de amina terciaria tal como trietilamina con el compuesto de la fórmula **40** para proporcionar el compuesto de la fórmula **41**. Por vía de la reacción del paso (b), el compuesto de la fórmula **41** se hace reaccionar con un sulfonato de alquilo tal como el compuesto de la fórmula **42** en un solvente adecuado tal como acetona para proporcionar el compuesto de la fórmula **ID**, donde X⁻ es un contraión tal como metanosulfonato, yoduro, bromuro o cloruro. Cualquier derivado de yoduro de alquilo o bromuro de alquilo o sulfonato de alquilo de R¹⁰ se puede utilizar en la reacción del paso (b).

Secuencia de Reacción 12



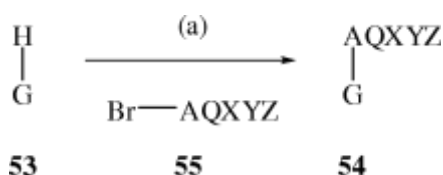
El compuesto de la fórmula **48**, donde R^{12} es alquilo que tiene de 2 a 16 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por alcoxi que tiene de 4 a 6 átomos de carbono, se puede preparar iniciando a partir del compuesto **43**, 4-hidroxi-3-nitropiridina, por medio de la secuencia de reacción mostrada en la Secuencia de Reacción 13. El compuesto **43** se hace reaccionar con un agente de halogenación adecuado tal como dicloruro fenilfosfónico para proporcionar el compuesto **44**, 4-cloro-3-nitropiridina por vía de la reacción del paso (a). El compuesto **44** se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula **45** en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como piridina para producir el compuesto de la fórmula **46** por vía de la reacción del paso (b). Cualquiera de las aminas descritas en la invención se puede utilizar en el paso (b). El grupo nitro del compuesto de la fórmula **46** se reduce al grupo amino del compuesto de la fórmula **47** por medio de la hidrogenación catalítica por vía de la reacción del paso (c). El compuesto de la fórmula **47** se calienta en ortoformiato de trietilo para producir el compuesto de la fórmula **48** por vía de la reacción del paso (d). Utilizando los mismos pasos (b), (c) y (d), pero iniciando a partir del compuesto **49** comercialmente disponible, 2-cloro-3-nitropiridina, se prepara el compuesto de la fórmula **52**.

Secuencia de Reacción 13



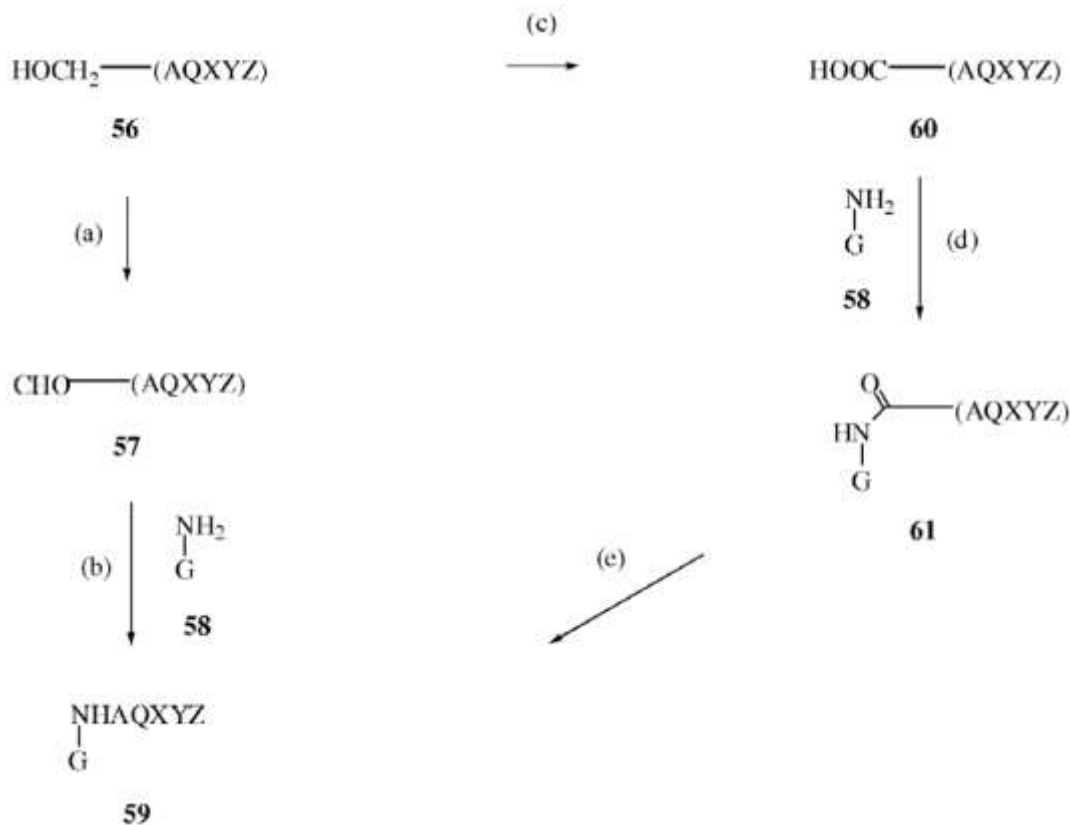
Cualquier compuesto de la fórmula **53** donde G es un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno del anillo donde un átomo de nitrógeno del anillo se enlaza a hidrógeno puede reaccionar con el compuesto de la fórmula **55** donde Br-AQXYZ es un bromuro de alquilo primario para producir el compuesto de la fórmula **54**, donde AQXYZ es proporcionado por la reivindicación 1 para el compuesto de la fórmula **1**, por medio de la secuencia de reacción mostrada en la Secuencia de Reacción 14. El compuesto de la fórmula **53** se trata con una base fuerte tal como *tert*-butóxido de sodio en un solvente adecuado tal como dimetilformamida y el anión de amida resultante se trata con el compuesto de la fórmula **55** para producir el compuesto de la fórmula **54** por vía de la reacción del paso (a). Si el anión de amida entra en resonancia con un átomo de nitrógeno adyacente, la alquilación por el compuesto de la fórmula **55** ocurre en el átomo de nitrógeno menos impedido selectivamente. El yoduro, cloruro, alcanosulfonato o arilsulfonato de alquilo primario de AQXYZ se puede utilizar en lugar del compuesto de la fórmula **55** para la reacción del paso (a).

Secuencia de Reacción 14



Cualquier compuesto de la fórmula **58** donde G es un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno del anillo como se define en la Reivindicación 1, donde un átomo de carbono del anillo se enlaza a un grupo NH₂, se puede someter a un procedimiento de alquilación para producir un compuesto con la fórmula **59**, donde A, Q, X, Y y Z son como se define en la Reivindicación 1, iniciando a partir del compuesto de la fórmula **56**, donde (AQXYZ) es un radical que es terminado por un grupo alcohol primario, por medio de la secuencia de reacción mostrada en la Secuencia de Reacción 15. Muchos compuestos de la fórmula **58** están disponibles comercialmente. El compuesto de la fórmula **56**, donde el radical (AQXYZ) es terminado por una función de alcohol primario y donde (AQXYZ) no contiene otro grupo alcohol o un grupo amino, puede someterse a la oxidación por cualquiera de una variedad de métodos convencionales tal como la oxidación de Swern o la oxidación por medio de perrutenato de tetrapropilamonio/N-óxido de N- metilmorfolina para producir el compuesto de la fórmula **57** por vía de la reacción del paso (a). El compuesto de la fórmula **58** se puede someter a una alquilación reductiva por medio del compuesto de la fórmula **57** por vía de la reacción del paso (b) utilizando cualquier método convencional para la alquilación reductiva de amina tal como por medio de cianoborohidruro de sodio en tetrahidrofurano. Alternativamente, el compuesto de la fórmula **58** puede someterse a la acilación por medio del radical de ácido carboxílico de (AQXYZ) por vía de la reacción del paso (d) utilizando cualquier método convencional para la formación de amida tal como la condensación de carbodiimida o una acilación de anhídrido mezclada utilizando cloroformiato de isopropilo. También, el paso (d) se puede llevar a cabo utilizando el derivado de cloruro ácido del compuesto de la fórmula **60**, el cual se puede producir utilizando cualquier reactivo convencional para la preparación de cloruros ácidos tales como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. El compuesto de la fórmula **60** se puede producir a partir del compuesto de la fórmula **56** por vía de la reacción del paso (c) utilizando cualquier reactivo convencional adecuado para la oxidación de alcoholes tal como el reactivo de Jones. El grupo amida del compuesto de la fórmula **61**, donde (AQXYZ) no contiene un éster u otro grupo amida, se puede reducir al grupo amino del compuesto de la fórmula **59** por vía de la reacción del paso (e) utilizando un agente de reducción adecuado tal como hidruro de litio-aluminio.

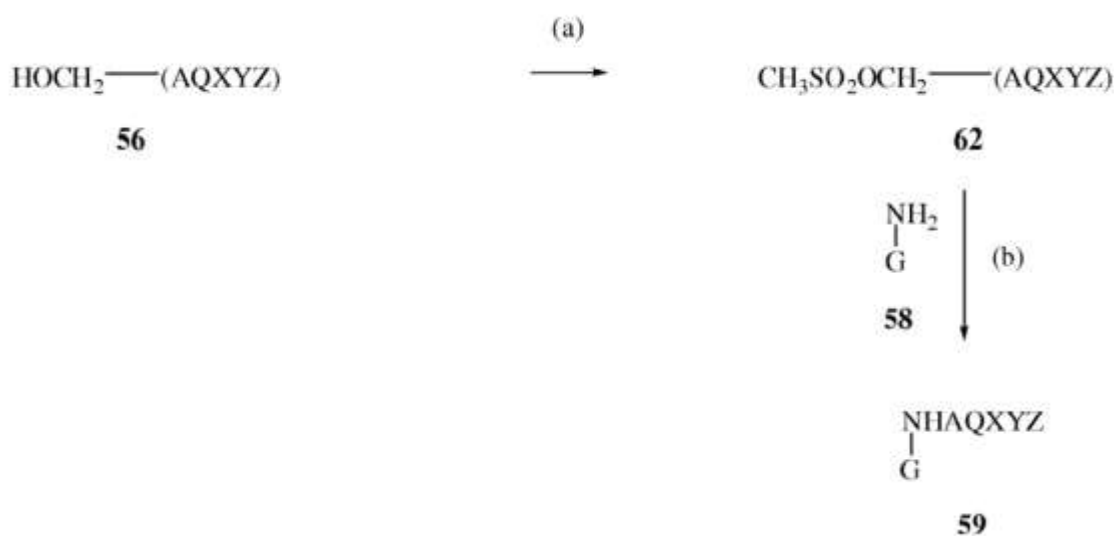
Secuencia de Reacción 15



Cualquier compuesto de la fórmula **58** donde G es un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno del anillo como se define en la Reivindicación 1, donde un átomo de carbono del anillo se

enlaza a un grupo NH₂, se puede someter a un procedimiento de alquilación para producir un compuesto con la fórmula **59**, donde A, Q, X, Y y Z son como se define en la Reivindicación 1, iniciando a partir del compuesto de la fórmula **56**, donde (AQXYZ) es un radical que es terminado por un grupo alcohol primario, por medio de la secuencia de reacción mostrada en la Secuencia de Reacción 16. Muchos compuestos de la fórmula **58** están disponibles comercialmente. El compuesto de la fórmula **56**, donde el radical (AQXYZ) es terminado por una función de alcohol primario y donde (AQXYZ) no contiene otro alcohol o grupo amino, se puede someter a una reacción de sulfonilación utilizando cloruro de metanosulfonilo y una base de amina tal como piridina o trietilamina para producir el compuesto de la fórmula **62** por vía de la reacción del paso (a). El compuesto de la fórmula **58** se puede someter a la alquilación sustitutiva por el compuesto de la fórmula **62** para producir el compuesto de la fórmula **59** por vía de la reacción del paso (b) utilizando cualquier método convencional para la alquilación de amina, tal como el calentamiento de la mezcla en tetrahidrofurano o dimetilformamida en ausencia o presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina o *N*-metilmorfolina. Los análogos del compuesto de la fórmula **62** donde el grupo metanosulfonato se reemplaza por un buen grupo saliente convencional tal como yoduro, bromuro, cloruro o un grupo sulfonato diferente se pueden utilizar en el paso (b).

Secuencia de Reacción 16



Usos y métodos de tratamiento

Esta invención proporciona ciertos compuestos, descritos posteriormente, para tratar enfermedades caracterizadas por células patógenas que presentan lisosomas u otras vacuolas ácidas con alteraciones relacionadas con enfermedades que las predisponen a la acumulación de los compuestos de la invención, los cuales luego inactivan o eliminan selectivamente estas células patógenas. Los compuestos descritos en este documento, incluidos los compuestos reivindicados, muchos de los cuales son derivados de aminoquinolina y aminoquinazolina, presentan mejoras significativas en la potencia y actividad sobre los fármacos de aminoquinolina conocidos tal como cloroquina, como consecuencia de porciones estructurales que alteran potentemente la integridad de membranas lisosómicas o vacuolares cuando los compuestos se acumulan en vacuolas ácidas en las células. Las enfermedades que son sensibles por lo menos moderadamente a los derivados y análogos antimalaria de quinolina se tratan en general más eficientemente con los compuestos de la invención. Estas enfermedades comprenden ampliamente enfermedades inflamatorias, enfermedades neoplásicas, que incluyen tanto cánceres hematológicos como tumores sólidos e infecciones por agentes patógenos eucarióticos, que incluyen hongos. Otras enfermedades relacionadas con los lisosomas incluyen varias clases de infecciones por protozoarios u otros parásitos unicelulares.

Uso anti-inflamatorio

Una acción importante de los compuestos de la invención es la actividad anti-inflamatoria, que proporciona utilidad para el tratamiento o prevención de enfermedades o síntomas relacionados con la inflamación excesiva de tejidos. La invención también proporciona composiciones que contienen un compuesto de esta invención así como también el uso de un compuesto de esta invención para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias. Los compuestos de la invención exhiben selectividad para suprimir o inactivar macrófagos que han sido estimulados en un estado pro-inflamatorio, con un menor efecto sobre los macrófagos no estimulados. Los macrófagos pro-inflamatorios activados contribuyen a la patogénesis de una gran variedad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los macrófagos son tanto células que presentan antígenos como efectores para el daño de tejidos dirigidos por células T autorreactivas, y participan en el daño y disfunción de tejidos en enfermedades que incluyen pero no están limitadas a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y dermatitis atópica. Los macrófagos inflamatorios participan en muchas enfermedades sistémicas, que incluyen

- enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares y metabólicas y condiciones neurodegenerativas. Los macrófagos activados desempeñan un papel primario en el daño de tejidos en la inestabilidad de placas ateroscleróticas, con el riesgo subsecuente de ruptura y oclusión trombótica de bazos. Los macrófagos activados en el tejido adiposo contribuyen a anomalías metabólicas que incluyen resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y otras consecuencias de la obesidad. Los osteoclastos son células similares a macrófagos que median la degeneración ósea en la osteoporosis y participan en la destrucción ósea y "dolor de huesos" en cánceres que se originan en o se trasladan a los huesos. Las composiciones de la invención son útiles para tratar esos y otros trastornos en los cuales los macrófagos activados contribuyen a la patogénesis de enfermedades inflamatorias.
- 10 Varias clases de agentes tópicos se utilizan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, tales como dermatitis atópica, eczema o psoriasis. Los corticosteroides se utilizan ampliamente, pero tienen el potencial para toxicidades tanto locales como sistémicas, particularmente con el uso prolongado. Pueden causar atrofia o adelgazamiento local de la piel, lo cual puede conducir a la alteración de la piel, así como también telangiectasia. Adicionalmente, los corticosteroides tópicos pueden ser absorbidos sistémicamente en cantidades suficientes para causar efectos colaterales sistémicos. Una segunda clase de agentes para el tratamiento de la dermatitis atópica es los
- 15 inmunosupresores de células T, tales como los inhibidores de calcineurina tacrolimus y pimecrolimus. Sus efectos inmunosupresores locales y sistémicos han conducido a problemas acerca de la depresión de la inmunovigilancia de cánceres, que incluyen melanomas y linfomas.
- 20 Los análogos de vitamina D, en particular calcipotrieno, son conocidos para el tratamiento tópico de la psoriasis. El calcipotrieno actúa al inhibir la proliferación excesiva de queratinocitos. La aplicación a la piel normal está contraindicada debido a un efecto de blanqueamiento y también existe la posibilidad de eventos adversos de absorción sistémica. La irritación dérmica o comezón se conoce como un efecto colateral del calcipotrieno. Los compuestos de la invención son particularmente activos contra los precursores de macrófagos que han sido activados por la exposición a la
- 25 vitamina D3. Es posible que el tratamiento de la psoriasis con calcipotrieno, mientras que proporciona algunos mejoramientos al inhibir la proliferación de queratinocitos, también puede dirigir los macrófagos locales hacia un estado pro-inflamatorio, contribuyendo a efectos colaterales conocidos tal como irritación y limitando el efecto terapéutico neto. La capacidad de los compuestos de la invención para inactivar los precursores de macrófagos cebados con vitamina D3 pro-inflamatorios como se muestra en varios Ejemplos posteriores indica que el tratamiento tópico en combinación
- 30 con compuestos de la invención y análogos de vitamina D puede proporcionar beneficios inesperados en la psoriasis y dermatitis psoriática, tanto en el tratamiento de la hiperproliferación epidérmica inflamatoria como en la reducción de la irritación o comezón como efectos colaterales de análogos de vitamina D.
- 35 Los compuestos de la invención son útiles para tratar la inflamación ocular, incluyendo la queratitis, ya sea causada por una infección (fúngica, bacteriana, amebiana) o por causas no infecciosas tal como lesión de la córnea o lentes de contacto. Los compuestos de la invención son especialmente útiles para la queratitis fúngica, contrarrestando tanto los hongos infecciosos como el daño inflamatorio concurrente. Los compuestos de la invención inhiben la angiogénesis de la córnea y otros cambios inflamatorios en respuesta a una lesión mecánica o química.
- 40 Los compuestos de la invención son útiles para tratar una variedad de condiciones o lesiones de la piel inflamatorias o hiperproliferativas, que incluyen pero no están limitadas a eczema, dermatitis atópica, psoriasis e impétigo. El impétigo es una infección bacteriana superficial de la piel con daño inflamatorio a la epidermis; los compuestos de la invención tanto suprimen la inflamación como tienen efectos inhibitorios o bactericidas directos sobre bacterias gram-positivas, que incluyen pero no están limitadas a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus pyogenes*, los organismos principales
- 45 responsables del impétigo. Los compuestos de la invención también inhiben las alteraciones pre-neoplásicas y neoplásicas de la piel, las cuales exhiben frecuentemente características tanto de inflamación como de neoplasia, que incluyen pero no están limitadas a queratosis actínica, queratosis seborreica y verrugas.
- 50 Los Ejemplos E y F demuestran la eficacia de los compuestos de la invención y los descritos en este documento para tratar la inflamación de la piel y dermatitis psoriática en modelos de ratones establecidos de trastornos de la piel humana.
- 55 Los macrófagos y tipos de células relacionados contribuyen a la patogénesis de enfermedades autoinmunes que involucran el sistema inmune adaptable tanto como células que presentan antígenos como efectores que dañan tejidos después de la estimulación inapropiada por células T, las cuales secretan interferón-gamma y otros mediadores inflamatorios que reclutan y activan macrófagos. Los compuestos de la invención alteran la presentación de antígenos por los macrófagos y células dendríticas, y también inactivan los macrófagos efectores pro-inflamatorios que dañan los tejidos. Una guía general es que los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades autoinmunes crónicas o episódicas donde la cloroquina, hidroxicloroquina u otros análogos antimalaria de quinolina exhiben actividad en humanos o modelos animales relevantes, y generalmente son más potentes y activos que los fármacos antimalaria en
- 60 enfermedades infecciosas inflamatorias y diferentes de la malaria. Estas enfermedades incluyen pero no están limitadas a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y discoide, artritis psoriática, vasculitis, síndrome de Sjogrens, escleroderma, hepatitis autoinmune y esclerosismúltiple.
- 65 El síndrome de activación de macrófagos (MAS) es una complicación aguda de varias enfermedades autoinmunes, especialmente en condiciones que comienzan en la niñez tal como artritis juvenil idiopática donde afecta a más de 10%

de pacientes y también en enfermedades inflamatorias del intestino. En el MAS, los macrófagos son sobreactivados, causando daño al sistema hematopoyético e inflamación sistémica; el MAS es letal algunas veces. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del MAS y se suministran opcionalmente por la ruta oral o por medio de una inyección o infusión intravenosa.

El Ejemplo G muestra la actividad benéfica de los compuestos de la invención cuando se administran por la ruta oral a ratones en un modelo de esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune.

Para el tratamiento de trastornos autoinmunes crónicos, los compuestos de la invención se administran de manera sistémica, preferiblemente por la ruta oral. Para el tratamiento de condiciones inflamatorias agudas, o brotes de enfermedades autoinmunes, el tratamiento intravenoso con los compuestos de la invención es una ruta de suministro adecuada, opcional.

Para el tratamiento oral o intravenoso de enfermedades autoinmunes o inflamatorias, los compuestos de la invención se administran típicamente en dosis que varían de 1 a 1000 miligramos al día, ventajosamente de 100 a 600 miligramos al día, en dosis individuales o divididas en dos o tres dosis al día.

Usos antifúngicos y antiparasitarios

Los compuestos de esta invención son útiles en la inhibición del crecimiento fúngico, tanto *in vivo* como *ex vivo*. La invención también proporciona usos para inhibir el crecimiento de un hongo en un sujeto mamífero, por ejemplo un humano. En este documento se describen métodos para inhibir el crecimiento de un hongo. Esos métodos se pueden utilizar para tratar y prevenir una infección fúngica. *Ex vivo*, es útil para tratar superficies con un compuesto de esta invención para inhibir o prevenir el crecimiento fúngico, o en la agricultura u horticultura para prevenir o tratar hongos que afectan plantas valiosas. La invención descrita también proporciona composiciones que contienen un compuesto de esta invención así como también el uso de un compuesto de esta invención para la manufactura de un medicamento para inhibir el crecimiento de un hongo.

Esta invención se basa, en parte, en el descubrimiento que los compuestos de esta invención son efectivos en la inhibición del crecimiento de una variedad de especies de hongos, como se muestra en los ejemplos de actividad biológica posteriores. Sin desear ser limitado por teoría alguna, se cree que los compuestos de esta descripción aprovechan la vulnerabilidad de las vacuolas ácidas fúngicas. Se cree que se acumulan en las vacuolas ácidas por vía del atrapamiento de cationes y ejercen adicionalmente una actividad antifúngica al alterar la estructura y función de las vacuolas ácidas.

De acuerdo con esta invención, el crecimiento de hongos se inhibe generalmente. Los ejemplos de hongos que pueden ser inhibidos incluyen pero no están limitados a *Candida*, *Saccharomyces*, *Trichophyton*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Rhizopus*. En modalidades reivindicadas más específicas de esta invención, el hongo es *Candida albicans*; *Candida glabrata*; *Saccharomyces cerevisiae*; *Trichophyton rubrum*; *Cryptococcus neoformans*, por ejemplo los serotipos D y A de *Cryptococcus neoformans*; y *Aspergillus fumigatus*.

La invención descrita también proporciona métodos para tratar y prevenir infecciones parasitarias. Debido a la capacidad de los compuestos de la invención para entrar y acumularse dentro de vacuolas ácidas en las células, son útiles para tratar infecciones debidas a microorganismos parásitos que residen dentro de vacuolas ácidas en macrófagos y otros tipos de células. La tuberculosis (micobacterias), listeria o staphylococcus (bacterias gram- positivas), *Cryptococcus* (hongos) y leishmania y tripanosomas (amibas), *Coxiella burnetii* (bacterias gram- negativas) y *Plasmodium* (algunos de los cuales causan la malaria) son ejemplos no limitantes de estos organismos infecciosos importantes, en los cuales la residencia dentro de macrófagos puede proteger a los organismos de la inmunidad celular o humoral, o puede reducir la eficacia de tratamientos con fármacos.

Los compuestos de la invención, los cuales llevan porciones lipófilas y en general son particularmente neutros en pH fisiológico (7.3), pueden pasar libremente dentro de vacuolas ácidas que llevan parásitos, y se concentran y atrapan ahí debido a la ionización en el ambiente ácido (pH 4-6.5). Esos compuestos alteran la estructura y función de vacuolas ácidas como sitios acogedores para parásitos y también tienen una actividad antiparasitaria directa, debido a las vacuolas ácidas dentro de muchos organismos parasitarios.

Los parásitos cuya viabilidad o virulencia es dependiente de la integridad y función de una vacuola ácida también son vulnerables a los compuestos de la invención, similar a la base para su actividad antifúngica. La vacuola ácida de plasmodios de malaria proporciona un ambiente para la concentración de los compuestos de la invención. Similarmente, los tripanosomas tienen una vacuola ácida grande la cual es necesaria para la utilización de nutrientes ambientales. Los compuestos de la invención descrita son útiles para el tratamiento o prevención de la malaria e infecciones por tripanosomas. Más ampliamente, los parásitos protozoarios utilizan en general vacuolas digestivas acidificadas para la adquisición y digestión de alimento y por lo tanto son susceptibles a las acciones antiparasitarias de los compuestos de la invención.

Se reporta que el fármaco antimalaria cloroquina tiene actividad antiparasitaria contra una variedad de organismos albergados en vacuolas ácidas en células hospedantes y los cuales tienen vacuolas ácidas mismas, que incluyen pero no están limitados a micobacterias de tuberculosis, cryptosporidium, leishmania y cryptococcus. En general, la cloroquina actúa al acumularse en vacuolas ácidas por vía del atrapamiento de cationes. De esta manera, la actividad de la cloroquina es un indicador de la probable actividad de los compuestos de la invención (muchos de los cuales comprenden una aminoquinolina u otro heterociclo similar a aquel de la cloroquina con el fin de fijar como objetivo las vacuolas ácidas), con la diferencia de que los compuestos de la invención son sustancialmente más potentes y activos que la cloroquina, como se demuestra en *Cryptococcus neoformans* en el Ejemplo K, donde la cloroquina produjo menos de 50% de inhibición de crecimiento a una concentración de 100 micromolar, mientras que muchos compuestos de la invención produjeron 100% de inhibición del crecimiento en concentraciones mucho más bajas. La cloroquina, a pesar de reportes publicados que muestran que puede mejorar la supervivencia en modelos animales de criptococosis, exhibe un límite de aproximadamente 40% de inhibición del crecimiento de *C. neoformans* in vitro, mientras que los compuestos de la invención son sustancialmente más potentes que la cloroquina y pueden causar 100% de inhibición del crecimiento de *Cryptococcus*, debido a una alteración superior de las membranas de vacuolas ácidas en las cuales se acumulan los fármacos respectivos.

Para el tratamiento de infecciones fúngicas o parasitarias, los compuestos de la invención se administran en vehículos y por rutas de administración que son apropiadas para el carácter y la ubicación de la infección. Para infecciones dérmicas o de uñas, los compuestos de la invención se aplican en una formulación tópica la cual es opcionalmente una loción, ungüento, solución, suspensión o atomización. Para infecciones fúngicas oculares, los compuestos de la invención se formulan en colirio. Para infecciones sistémicas, los compuestos de la invención se administran por la ruta oral en tabletas, cápsulas, grageas, soluciones o suspensiones, o se administran de manera sistémica por medio de una inyección en solución salina, emulsiones lipídicas, liposomas u otros vehículos parenterales estándar. Las infecciones pulmonares, que involucran especialmente organismos que residen en macrófagos alveolares, son tratadas opcionalmente por vía del suministro por inhalación de compuestos de la invención y excipientes adecuados que se sabe que son aceptables para el suministro de fármacos por inhalación. Para la administración intravenosa u oral para tratar infecciones sistémicas, los compuestos de la invención se administran en dosis que varían de 10 a 2000 miligramos al día, ventajosamente de 200 a 1000 miligramos al día.

Otras clases de agentes antifúngicos en el uso clínico incluyen inhibidores de la síntesis de ergosterol (fármacos antifúngicos "azólicos" que incluyen pero no están limitados a fluconazol, ketoconazol, voriconazol y alilaminas que incluyen pero no están limitadas a terbinafina), fármacos antifúngicos de polieno los cuales actúan al enlazarse a constituyentes de membrana fúngicos, especialmente ergosterol (que incluyen pero no están limitados a anfotericina B o nistatina), inhibidores de equinocandinas de la síntesis de glucoan (que incluyen pero no están limitados a caspofungina) y otros agentes conocidos como fármacos antifúngicos activos en la práctica médica. Los compuestos de la invención actúan por vía de un mecanismo de acción distinto contra fármacos antifúngicos clínicamente importantes, existentes y se co-administran opcionalmente con uno o más de otros agentes antifúngicos para mejorar el tratamiento antifúngico completo. Los compuestos de la invención se co-administran como formulaciones farmacéuticas separadas o se formulan opcionalmente en un producto de fármaco combinado individual. Una combinación de los compuestos de la invención con fármacos antifúngicos azólicos es particularmente ventajosa como un régimen completamente oral para el uso contra cryptococosis, el cual requiere generalmente de otra manera inyecciones o infusiones de anfotericina B para la inducción inicial. Los compuestos de la invención también se co-administran opcionalmente con la anfotericina B. Una formulación de anfotericina B involucra su incorporación en lípidos que comprenden las membranas de liposomas. Debido a que muchos de los compuestos de la invención llevan porciones lipófilas que se insertan en membranas lipídicas, se incorporan ventajosamente en liposomas, ya sea como agentes individuales o en combinación con anfotericina B u otros agentes antifúngicos de polieno conocidos.

Usos anticáncer

Esta invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento sistémico del cáncer, con base en los cambios lisosómicos consistentes que caracterizan los cánceres invasivos. Los cambios lisosómicos en el cáncer, que incluyen su agrandamiento y acidificación, facilitan la supervivencia de células cancerosas en ambientes extracelulares ácidos y también incrementan la capacidad de las células cancerosas para invadir tejidos circundantes, a través de la exocitosis de contenidos lisosómicos, que incluyen proteasas y polisacaridasas las cuales pueden degradar los componentes de la matriz extracelular. Sin embargo, estos cambios estereotipados en las propiedades lisosómicas pueden volver vulnerables a las células cancerosas hacia agentes que alteran el lisosoma con propiedades fisicoquímicas apropiadas para acumularse selectivamente en y dañar los lisosomas en células cancerosas contra tejidos normales.

Los compuestos de la invención se acumulan en lisosomas en células cancerosas y alteran su integridad, exhibiendo de ese modo una potente actividad citotóxica selectiva contra las células cancerosas in vivo e in vitro.

Debido a que un mecanismo principal para la resistencia de las células cancerosas a una variedad de agentes quimioterapéuticos es secuestrarlos en lisosomas y otros compartimentos vesiculares ácidos, los compuestos de la invención son capaces de restaurar o mejorar la sensibilidad de las células cancerosas a una variedad de clases de agentes anticancerosos, que incluyen antimetabolitos, inhibidores de tirosina cinasa, anticuerpos anticancerosos contra

receptores de factores de crecimiento, antraciclinas, compuestos de platino, agentes alquilantes y anticuerpos. Los compuestos de la invención no exhiben típicamente toxicidades que se superponen a las toxicidades limitantes de la dosis de la mayoría de agentes anticancerosos, permitiendo la combinación de los compuestos de la invención con otras clases de fármacos antineoplásicos con un nuevo mejoramiento en la eficacia y el índice terapéutico.

Las células cancerosas expuestas a dosis sub-letales de radiación ionizante experimenta una respuesta protectora que incrementa su resistencia a la irradiación subsecuente. Un componente de esta respuesta protectora es la formación de lisosomas agrandados u otros organelos vacuolares acidificados; la inhibición de la ATPasa vacuolar responsable de la acidificación de lisosomas con bafilomicina A previene la respuesta protectora en células irradiadas sub-letalmente y sensibiliza las células cancerosas a la radiación ionizante. El daño lisosómico es un mediador significativo de la muerte inducida por radiación en las células cancerosas. Al alterar la integridad de las membranas lisosómicas, los compuestos de la invención son útiles para reducir la resistencia de las células cancerosas a la radiación ionizante terapéutica y para potenciar la efectividad anticancerosa de la terapia de radiación ionizante. Los compuestos de la invención se administran opcionalmente antes de la terapia de radiación ionizante del cáncer (ya sea con irradiación externa o administración de radioisótopos fijados como objetivo a anticuerpos) como radiosensibilizadores o se pueden administrar después de la irradiación para atacar las células cancerosas sobrevivientes que experimentan respuestas protectoras a la irradiación no letal que involucra la producción o agrandamiento de vacuolas ácidas.

Un mecanismo que confiere ventajas selectivas de supervivencia y proliferación en algunos cánceres es la regulación por incremento de la autofagia, un proceso a través del cual los organelos dañados u otros restos de células son envueltos por autofagosomas, los cuales se fusionan con lisosomas para digerir y reciclar moléculas constituyentes. Por medio de la concentración en y la alteración de lisosomas, los compuestos de la invención confieren autofagia en células cancerosas, reduciendo de ese modo su viabilidad y resistencia a otros tratamientos anticancerosos.

Para el tratamiento del cáncer, los compuestos de la invención se administran por la ruta oral o intravenosa en dosis de 10 a 2000 miligramos al día. Los compuestos de la invención se administran como agentes individuales o en combinación con otros tratamientos contra el cáncer que son apropiados para un tipo particular de cáncer y generalmente en dosis cuando estos agentes se utilizan solos, ya que los compuestos de la invención no tienen generalmente toxicidades imbricadas con otras clases de agentes anticancerosos que necesitarían la reducción sustancial de la dosis.

Composiciones farmacéuticas

La invención descrita proporciona una composición farmacéutica que comprende un agente biológicamente activo como se describe en este documento y un portador farmacéuticamente aceptable. Las modalidades adicionales descritas de la composición farmacéutica de la invención descrita comprenden cualquiera de las modalidades descritas de los agentes biológicamente activos descritas anteriormente. Con el interés de evitar una redundancia innecesaria, cada agente y grupo de agentes de ese tipo no está siendo repetido, pero se incorpora en esta descripción de composiciones farmacéuticas como si fuera repetido.

Preferiblemente, la composición se adapta para la administración oral, por ejemplo en la forma de una tableta, tableta revestida, gragea, cápsula de gelatina dura o suave, solución, emulsión o suspensión. En general, la composición oral comprenderá de 10 a 1000 mg del compuesto de esta invención. Es conveniente que el sujeto ingiera una o dos tabletas, tabletas revestidas, grageas o cápsulas de gelatina al día. Sin embargo, la composición también se puede adaptar para la administración por cualquier otro medio convencional de administración sistémica que incluye por la ruta rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección, o nasal.

Los compuestos biológicamente activos se pueden procesar con portadores farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de composiciones farmacéuticas. La lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares se pueden utilizar, por ejemplo, como estos portadores para tabletas, tabletas revestidas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores adecuados para las cápsulas de gelatina suaves son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo del carácter del ingrediente activo usualmente no se requieren portadores en el caso de las cápsulas de gelatina suave, diferente de la gelatina suave misma. Los portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Por otra parte, las composiciones farmacéuticas pueden contener conservadores, solubilizadores, estabilizadores, agentes de humedecimiento, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes de revestimiento o antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente valiosas, particularmente agentes anti-inflamatorios o antifúngicos (dependiendo de si una enfermedad inflamatoria o una infección fúngica o cáncer está siendo tratado en un paciente) que actúan a través de mecanismos diferentes de aquellos que son la base de los efectos de los compuestos de la invención.

Para el tratamiento del cáncer, los fármacos adicionales preferidos que se pueden co-administrar o co-formular ventajosamente con un compuesto de la invención comprenden agentes anticancerosos oralmente activos. Debido a que

los compuestos de la invención actúan a través de un mecanismo único no compartido por otros fármacos anticancerosos, son compatibles con una gran variedad de terapias concurrentes, que incluyen antimetabolitos, antraciclinas, inhibidores de tirosina cinasa, fármacos de platino o agentes alquilantes. Estos agentes, cuando son oralmente activos, se administran o se co-formulan para suministrar cantidades de fármacos que se determinó en ensayos clínicos previos que son efectivas y toleradas adecuadamente.

Para el tratamiento sistémico de enfermedades, que incluyen algunos cánceres, condiciones inflamatorias e infecciones fúngicas o de protozoarios, los compuestos de la invención se administran opcionalmente por medio de una inyección o infusión intravenosa. Para la administración intravenosa, los compuestos de la invención se disuelven en formulaciones intravenosas adecuadas como soluciones o en emulsiones lipídicas, utilizando excipientes estándar que son conocidos en el campo como composiciones e ingredientes de formulación intravenosas bien tolerados. Los volúmenes y concentraciones adecuados se seleccionan para el suministro de 10 a 2000 miligramos de los compuestos de la invención al día, dependiendo de los requerimientos específicos para un compuesto y una condición de enfermedad como se determinan en ensayos clínicos.

Los compuestos de la invención se incorporan opcionalmente en formulaciones liposómicas. Las porciones lipófilas de los compuestos de la invención permiten su incorporación directa en capas lipídicas de liposomas. Los liposomas son ventajosos en algunas condiciones para la administración intravenosa debido a una eficacia mejorada y reacciones más ligeras a la infusión contra las formulaciones que no son liposómicas. Los liposomas también son adecuados para el suministro por inhalación para tratar infecciones fúngicas o parasitarias de los pulmones o la inflamación de los pulmones y las vías respiratorias. En algunas modalidades descritas, los compuestos de la invención se incorporan en formulaciones para el suministro liposómico con otros fármacos, que incluyen pero no están limitados a agentes antifúngicos tal como la anfotericina B liposómica, o agentes anticancerosos tal como doxorubicina liposómica.

Para el tratamiento de las condiciones inflamatorias de la piel o infecciones fungales de la piel o las uñas, o de las fosas nasales, los compuestos de la invención se aplican por la ruta tópica en una formulación farmacéuticamente aceptable. La composición tópica puede ser en varias formas que incluyen, pero no están limitadas a, una solución, atomización, gel, hidrogel, loción, crema, ungüento, pasta o una emulsión en la forma de una suspensión líquida, loción o crema. La composición también se puede aplicar por vía de un parche dérmico o un vendaje el cual se puede aplicar en el área afectada como sea necesario, para proporcionar una exposición prolongada de la piel a la medicación; en estas formulaciones, los excipientes y vehículos de medicamentos tópicos, estándar, apropiados son adecuados para suministrar los compuestos de la invención. Los constituyentes estándar para formulaciones tópicas son conocidos en el campo y son adecuados como vehículos para los compuestos de la invención. Las bases de ungüentos pueden comprender uno o más de hidrocarburos (cera de parafina, parafina suave, cera microcristalina o cerasina), bases de absorción (lanolina o cera de abejas), macrogoles (polietilenglicol) o aceites vegetales. Las lociones y las cremas son emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua; los componentes oleosos pueden comprender ácidos grasos de cadena larga, alcoholes o ésteres y contienen opcionalmente surfactantes no iónicos biocompatibles. Los compuestos de la invención se incorporan en vehículos tópicos en concentraciones que varían de 0.01% a 5%, preferiblemente de 0.02 a 1%. Los compuestos de la invención se aplican a lesiones en la piel de una a tres veces al día por duraciones dependientes de la velocidad de resolución de la condición.

Para el tratamiento de algunas infecciones pulmonares, que incluyen infecciones fúngicas o parásitos que residen en macrófagos alveolares, las fórmulas para inhalación de los compuestos de la invención son adecuadas. Los excipientes y dispositivos de suministro de fármacos por inhalación son conocidos en el campo y son útiles para el suministro de los compuestos de la invención para tratar infecciones pulmonares, que incluyen *cryptococcus* y tuberculosis.

Los compuestos de la invención se co-formulan ventajosamente con otros agentes antifúngicos o anti-inflamatorios para la administración tópica o sistémica, particularmente cuando ambos fármacos se administran apropiadamente por vía de la misma ruta y programa. Los compuestos de la invención son compatibles con formulaciones y excipientes estándar utilizados para otros agentes antifúngicos o anti-inflamatorios tópicos o sistémicos, que incluyen pero no están limitados a ungüentos y tabletas o cápsulas. Las categorías ventajosas de fármacos para la combinación en formulaciones anti-inflamatorias tópicas incluyen corticosteroides, inhibidores de calcineurina y análogos de vitamina D, y otros agentes que se sabe que tienen actividad terapéutica independiente en condiciones inflamatorias de la piel.

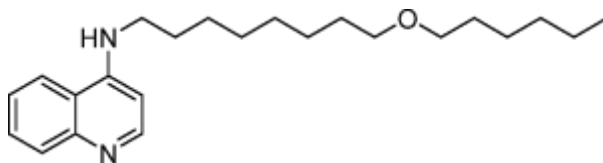
La invención será mejor entendida por referencia a los siguientes ejemplos, los cuales ilustran pero no limitan la invención descrita en este documento.

Ejemplos

Los ejemplos que se refieren a, y proporcionan datos para los compuestos de la invención, es decir AC, AF, CQ, CP, CR, CS, CT, CU, BH, CV, AZ, CW, AD, CX, BA, CY, CZ, AA, DS, BK, DT, DU, BU y DV, se proporcionan como referencia. Los ejemplos que se refieren a, y proporcionan datos para todos los otros compuestos descritos en este documento se proporcionan para comparación.

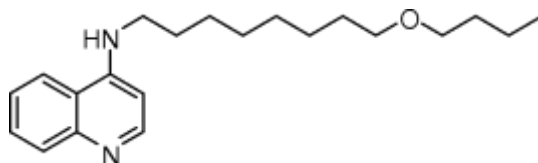
Ejemplos de síntesis químicas

Ejemplo 1: N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-4-amina



Una mezcla de 4-cloroquinolina (300 mg, 1.84 mmol), 8-(hexiloxi)octan-1-amina (558 mg, 2.44 mmol) y DMAP (260 mg, 2.13 mmol) se calentó a 135°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La FC (gradiente escalonado de MeOH al 10%, 12%, 14%/DCM) proporcionó 279 mg del producto como un sólido. R_f 0.26 (MeOH al 10%/DCM); p.f. 64.0-65.5°C (de EA/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, ¹H, J=5.2 Hz), 7.94 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.74 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.57 (m, ¹H), 7.37 (m, ¹H), 6.37 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 5.24 (s amplio, ¹H, NH), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 1.73-1.26 (m, 20H), 0.84 (m, 3H).

Ejemplo 2: N-(8-Butoxi)octil]quinolin-4-amina



8-Butoxi)octan-1-ol El hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (3.5 g, 87.5 mmol) se lavó dos veces con 20 mL de hexanos. Se agregó DMF anhidra (300 mL), la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregó 1,8-octanodiol (51.2 g, 351 mmol). Después de 1.5 horas, se agregó lentamente 1-bromobutano (6 g, 43.8 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla se concentró. El residuo se tomó en Et₂O (500 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado y H₂O (400 mL cada uno). Las fases acuosas se extrajeron con Et₂O (3x400 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3.9 g de un aceite incoloro. R_f 0.4 (EA al 30%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.6 (t, 2H), 3.4-3.3 (m, 4H), 1.6-1.4 (m, 6H), 1.4-1.2 (m, 10H), 0.9 (t, 3H).

Metanosulfonato de 8-butoxi)octil Una mezcla de 8-butoxi)octan-1-ol (3.99 g, 20.2 mmol) y TEA (3.4 mL, 24.2 mmol) en 70 mL de DCM se enfrió utilizando un baño de hielo. Luego se agregó cloruro de metanosulfonilo (1.87 mL, 24.1 mmol). Después de 2 horas, la mezcla se lavó con H₂O, NaHCO₃ saturado, H₂O, HCl 1M y H₂O (50 mL cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para proporcionar 1.3 g de un aceite incoloro.

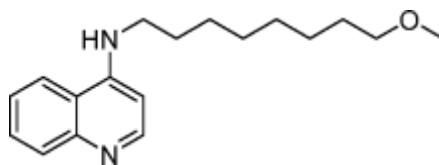
1-Butoxi-8-yodo)octano Una mezcla de metanosulfonato de 8-butoxi)octil (1.3 g, 6.6 mmol) y yoduro de sodio (1.0 g, 6.7 mmol) en 100 mL de acetona se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se tomó en EA (400 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera (100 mL cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 1.3 g de un líquido de color amarillo.

N-(8-Butoxi)octil]ftalimida El 1-butoxi-8-yodo)octano (6.2 g, 20.2 mmol) y ftalimida de potasio (3.73 g, 20.2 mmol) en 50 mL de DMF se mezclaron a 60-80°C durante 12 horas. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se dividió entre EA (3x300 mL) y Na₂S₂O₃ al 5%, H₂O y salmuera (100 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 5.2 g de un sólido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.8 y 7.7 (m, 4H, AA'BB'), 3.6 (t, 2H), 3.4-3.3 (m, 4H), 1.7-1.2 (m, 16H), 0.9 (t, 3H).

8-Butoxi)octan-1-amina El monohidrato de hidrazina (0.92 mL, 19 mmol) se agregó a una mezcla de N-(8-butoxi)octil]ftalimida (5.2 g, 15.9 mmol) y 80 mL de EtOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agitó vigorosamente mientras se agregaban 200 mL de Et₂O. El producto precipitado se filtró y se lavó con Et₂O y las fases orgánicas se concentraron para proporcionar 3.9 g de un aceite de color ámbar. ¹H RMN (CD₃OD) 3.5-3.4 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 1.7-1.3 (m, 16H), 0.9 (t, 3H).

N-(8-Butoxi)octil]quinolin-4-amina Una mezcla de 8-butoxi)octan-1-amina (0.569 mg, 2.89 mmol), 4-cloroquinolina (710 mg, 4.33 mmol), TEA (5 mL, 36 mmol) y 0.5 mL de NMP se selló en un tubo de vidrio de pared reforzada y se mezcló a 130°C durante 4 días. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de la FC (EA al 60%/Hex + TEA al 2%) proporcionó 244 mg de aceite. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.9 (m, ¹H, NH), 8.7 (d, ¹H), 8.2-8.1 (m, 2H), 7.6 (m, ¹H), 7.4 (m, ¹H), 6.4 (d, ¹H), 3.5 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.3 (m, 14H), 0.9 (t, 3H).

Ejemplo 3: N-(8-Metoxi)octil]quinolin-4-amina



5

10

15

8-(Benciloxi)octan-1-ol Una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (5.38 g, 134 mmol) se lavó con hexanos para retirar el aceite. Mientras se enfriaba con un baño de hielo, una mezcla de 1,8-octanodiol (24.49 g, 168 mmol) en 300 mL de DMF se agregó lentamente. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 1 hora, una mezcla de cloruro de bencilo (7.70 mL, 66.7 mmol) en 30 mL de DME se agregó gota a gota. Después de 2 horas, se agregó cloruro de bencilo adicional (1.00 mL, 8.7 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Luego se agregaron 2 mL de NH₄OH concentrado. Después de 1 hora, los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se tomó en Et₂O y se lavó tres veces con HCl 1M y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó sobre gel de sílice. La SPE, lavando con EA al 5%/Hex y luego eluyendo con EA al 20%/Hex, proporcionó 12.19 g del producto como un aceite incoloro. (La elución con EA proporcionó 12.19 g de 1,8-octanodiol recuperado después de la recristalización de EA/Hex). R_f 0.55 (EA al 20%/Hex).

20

25

[(8-Metoxioctiloxi)metil]benceno Una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (2.1 g, 52 mmol) se lavó con hexanos para retirar el aceite. Mientras se enfriaba con un baño de hielo, una mezcla de 8-(benciloxi)octan-1-ol (9.9 g, 42 mmol) en 25 mL de DMF se agregó lentamente. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregó sulfato de dimetilo (4.0 mL, 42 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con Et₂O, se lavó con HCl 1M, dos veces con HCl 0.1M, y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La SPE, lavando con EA al 1%/Hex y luego eluyendo con Et₂O al 10%/Hex, proporcionó 8.63 g del producto como un aceite. R_f 0.62 (EA al 20%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.45 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.35 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.32 (s, 3H), 1.62-1.50 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 8H).

30

8-Metoxioctan-1-ol Una mezcla de [(8-metoxioctiloxi)metil]benceno (8.60 g, 34.4 mmol) y 860 mg de Pd al 5%-C en 80 mL de THF se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 40 horas. La mezcla se colocó bajo una atmósfera de argón y se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavando con THF adicional. Una alícuota se evaporó hasta la sequedad para la espectroscopía. R_f 0.26 (EA al 30%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.59 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.33 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.29 (s, 3H), 1.84 (s, ¹H, OH), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 8H).

35

40

Metanosulfonato de 8-metoxioctilo Una mezcla de 8-metoxioctan-1-ol (34.3 mmol) en 100 mL de THF se enfrió por medio de un baño de hielo. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (4.50 mL, 57.5 mmol) y TEA (8.30 mL, 59.2 mmol) y se formó rápidamente un producto precipitado de color blanco. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con EA y se lavó con H₂O, NaHCO₃ saturado, salmuera, HCl 1M y salmuera, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La SPE, lavando con EA al 10%/Hex y luego eluyendo con EA al 30%/Hex, proporcionó 7.34 g de un aceite que contenía metanosulfonato de 8-metoxioctilo y 8-metoxioctan-1-ol en una relación en mol de 9:1, como se determinó por medio de NMR. El metanosulfonato de 8-metoxioctilo tuvo R_f 0.31 (EA al 30%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.19 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.34 (t, 2H, J=6.5 Hz), 3.30 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 8H).

45

N-(8-Metoxioctil)ftalimida Una mezcla 9:1 de metanosulfonato de 8-metoxioctilo y 8-metoxioctan-1-ol (4.10 g) se tomó en 80 mL de DMF y se agregó ftalimida de potasio (4.4 g, 24 mmol). La mezcla se calentó a 80-100°C durante 4 horas. Luego, la mezcla se enfrió, se diluyó con EA y se lavó con H₂O, dos veces con HCl 0.1M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró sobre gel de sílice. La SPE, eluyendo con EA al 30%/Hex, proporcionó 4.32 g del producto como un sólido. R_f 0.50 (EA al 30%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 y 7.67 (m, 4H, AA'BB'), 3.64 (t, 2H, J=7.3 Hz), 3.32 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.29 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H).

50

55

8-Metoxioctan-1-amina El monohidrato de hidrazina (1.00 mL, 20.6 mmol) se agregó a una mezcla de N-(8-metoxioctil)ftalimida (4.32 g, 14.9 mmol) en 100 mL de EtOH y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, durante lo cual se formó un producto precipitado de color blanco. Luego, la mezcla se enfrió, se agregaron 4 mL de HCl 6M, la mayoría de los componentes volátiles se evaporaron, se agregaron 100 mL de HCl 0.1M y la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. El producto precipitado se filtró y se lavó dos veces con 50 mL de Et₂O. El pH del producto filtrado se ajustó a más de 10 por medio de la adición de NaOH sólido mientras se enfriaba con un baño de hielo. El producto filtrado se extrajo con DCM (150 mL, 2x100 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar 2.17 g de un aceite. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.30 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.27 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 1.53-1.24 (m, 12H), 1.41 (s, 2H, NH₂).

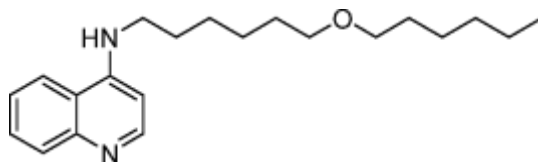
60

65

N-(8-Metoxioctil)quinolin-4-amina Una mezcla de 4-cloroquinolina (3.00 mmol), 8-metoxioctan-1-amina (233 mg, 1.46 mmol), DIEA (0.52 mL, 3.00) y 4 mL de IPA se calentó a 135°C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla se trató con 8-metoxioctan-1-amina adicional (343 mg, 2.16 mmol) y se calentó durante 64 horas adicionales. Luego, la mezcla se trató con 8-metoxioctan-1-amina adicional (140 mg, 0.88 mmol) y se calentó durante 48 horas adicionales. La mezcla se enfrió y los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto se purificó

utilizando FC, eluyendo con MeOH al 10% y luego al 15%/DCM. Las fracciones que contenían producto se concentraron y el residuo se tomó en DCM, se lavó con Na₂CO₃ al 5%, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para proporcionar 694 mg del producto como un sólido. R_f 0.26 (MeOH al 10%/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.41 (d, ¹H, J=5.7 Hz), 7.93 (m, ¹H), 7.52 (m, ¹H), 7.30 (m, ¹H), 6.33 (d, ¹H, J=5.7 Hz), 6.09 (s amplio, ¹H, NH), 3.31-3.23 (m, 7H), 1.65, (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 8H).

Ejemplo 4: N-[6-(Hexiloxi)hexil]quinolin-4-amina



La 6-(Hexiloxi)hexan-1-amina se hizo iniciando a partir de 1,6-hexanodiol siguiendo el método para la preparación de la 10-(hexiloxi)decan-1-amina.

6-(Hexiloxi)hexan-1-ol R_f 0.16 (EA al 10%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.59 (m, 2H), 3.36 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.35 (t, 2H, J=6.8 Hz), 1.87 (s, ¹H, OH), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 10H), 0.85 (m, 3H).

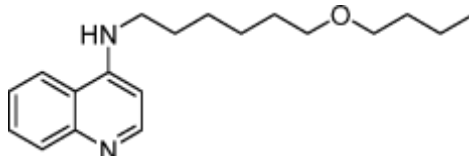
Metanosulfonato de 6-(hexiloxi)hexilo R_f 0.16 (EA al 20%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.21 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.38 (t, 2H, 6.4 Hz), 3.37 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.98 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 4H), 1.35-1.24 (m, 6H), 0.87 (t, 3H, J=6.8 Hz).

N-[6-(Hexiloxi)hexil]ftalimida R_f 0.40 (EA al 20%/Hex).

6-(Hexiloxi)hexan-1-amina ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.36 (m, 2H), 3.35 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.67 (m, 2H), 2.10 (s amplio, 2H, NH₂), 1.78-1.19 (m, 16H), 0.85 (t, 3H, J=6.8 Hz).

Una mezcla de 6-(hexiloxi)hexan-1-amina (234 mg, 1.16 mmol), 4-cloroquinolina (235 mg, 1.44 mmol) y TEA (0.50 mL, 3.56 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 160°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5%. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 40%/Hex y MeOH al 4%/DCM y eluyendo con MeOH al 8%/DCM, proporcionó 137 mg del producto como un sólido. R_f 0.42 (MeOH al 7.5%/DCM); p.f. 41-44°C (de EA/Hex); ¹H NMR 25 (CDCl₃) δ 8.45 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 7.92 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.86 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.55 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 7.33 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 6.35 (s amplio, ¹H, NH), 3.37-3.22 (m, 6H), 1.72-1.19 (m, 16H), 0.83 (m, 3H).

Ejemplo 5: N-(6-Butoxi)hexil]quinolin-4-amina



6-butoxi)hexan-1-ol El hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (3.56 g, 89 mmol) se lavó dos veces con 20 mL de hexanos. Se agregó DMF anhidra (250 mL), y la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregó 1,6-hexanodiol (41.4 g, 351 mmol). Después de 1.5 horas, se agregó lentamente 1- bromobutano (4.71 mL, 43.7 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla se concentró. El residuo se tomó en Et₂O (500 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado y H₂O (400 mL cada uno). Las fases acuosas se extrajeron con Et₂O (3x400 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 6.55 g de un aceite incoloro. R_f 0.4 (EA al 30%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.6 (t, 2H), 3.4-3.3 (m, 4H), 1.6-1.4 (m, 6H), 1.4-1.2 (m, 6H), 0.8 (t, 3H).

Metanosulfonato de 6-butoxi)hexilo Una mezcla de 6- butoxi)hexan-1-ol (6.55 g, 37.6 mmol) y TEA (5.51 mL, 39.5 mmol) en 100 mL de DCM se enfrió utilizando un baño de hielo. Luego, se agregó cloruro de metanosulfonilo (3.06 mL, 39.5 mmol). Después de 1.5 horas, la mezcla se lavó con H₂O, NaHCO₃ saturado, H₂O. HCl 1M y H₂O (50 mL cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para proporcionar 9.24 g de un aceite incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.2 (t, 2H), 3.4-3.3 (m, 4H), 2.9 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.6-1.2 (m, 10H), 0.8 (t, 3H).

1-Butoxi-6-yodo)hexano Una mezcla de metanosulfonato de 6- butoxi)hexilo (9.23 g, 36.6 mmol) y yoduro de sodio (5.5 g, 36.6 mmol) en 300 mL de acetona se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se tomó en EA (400 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera (100 mL cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 10.4 g de un líquido de color amarillo.

N-(6-Butoxihexil)ftalimida El 1-butoxi-6-yodohehexano (10.4 g, 36.6 mmol) y ftalimida de potasio (6.78 g, 36.6 mmol) en 300 mL de DMF se mezclaron a 60-80°C durante 12 horas. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se dividió entre EA (3x300 mL) y Na₂S₂O₃ al 5%, H₂O y salmuera (100 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7.2 g de un sólido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.8 y 7.7 (m, 4H, AA'BB'), 3.6 (t, 2H), 3.4-3.3 (m, 4H), 1.7-1.2 (m, 12H), 0.8 (t, 3H).

6-Butoxihexan-1-amina El monohidrato de hidrazina (1.3 mL, 27 mmol) se agregó a una mezcla de *N*-(6-butoxihexil)ftalimida (6.72 g, 22.2 mmol) y 100 mL de EtOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Luego, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agitó vigorosamente mientras se agregaban 200 mL de Et₂O. El producto precipitado se filtró y se lavó con Et₂O y las fases orgánicas se concentraron para proporcionar 4.2 g de un aceite de color ámbar. ¹H NMR (CD₃OD) 3.5-3.4 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 1.7-1.3 (m, 12H), 0.9 (t, 3H).

N-(6-Butoxihexil)quinolin-4-amina Una mezcla de 6-butoxihexan-1-amina (0.5 g, 2.9 mmol), 4-cloroquinolina (711 mg, 4.4 mmol), TEA (5 mL, 36 mmol) y 0.5 mL de NMP se selló en un tubo de vidrio de pared reforzada y se mezcló a 130°C durante 4 días. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de FC (EA al 60%/Hex + TEA al 2%) proporcionó 220 mg de un aceite de color ámbar. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.4 (d, ¹H), 8.3-8.1 (m, 3H), 7.6 (m, ¹H), 7.4 (m, ¹H), 6.4 (d, ¹H), 3.5 (m, 2H), 3.4-3.3 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.3 (m, 10H), 0.9 (t, 3H).

Síntesis Alternativa

6-Butoxihexan-1-ol Una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (14 g, 350 mmol) se lavó con dos porciones de 50 mL de Hex y luego se secó *in vacuo*. Mientras se enfriaba con un baño de hielo, se agregó cuidadosamente IPA (50 mL) y 1,6-hexanodiol (200 g, 1700 mmol), con una emisión de gas observable. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agregó 1-bromobutano (25.0 mL, 234 mmol). La mezcla se calentó a 45°C durante 3 días. Luego, se agregaron 6.6 mL de ácido acético y la destilación de componentes volátiles se llevó a cabo hasta que se logró un punto de fusión de 90°C. El residuo se cargó sobre gel de sílice. Dos rondas de SPE (EA al 50%/Hex) proporcionaron 36.7 g de un líquido de color amarillo pálido. *R*_f 0.40 (EA al 50%/Hex).

Metanosulfonato de 6-butoxihexilo El 6-butoxihexan-1-ol (36.7 g, 211 mmol) se tomó en 600 mL de Et₂O enfriado en un baño de hielo. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (19.8 mL, 253 mmol) y TEA (35.5 mL, 253 mmol), acompañado por la formación inmediata de un producto precipitado. Después de 1.5 horas, se agregaron 100 mL de H₂O y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EA (2x150 mL) y las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ saturado, H₂O, HCl 1M, H₂O y salmuera (100 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron a 52.2 g de un líquido de color amarillo pálido. *R*_f 0.55; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.19 (m, 2H), 3.65-3.34 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 6H), 0.88 (t, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 70.8, 70.7, 70.2, 37.4, 32.0, 29.7, 29.2, 25.8, 25.4, 19.5, 14.0.

1-Butoxi-6-yodohehexano Una mezcla de metanosulfonato de 6-butoxihexilo (52.2 g, 207 mmol) y yoduro de sodio (40 g, 267 mmol) en 400 mL de acetona se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se concentró y se dividió entre EA (3x300 mL) y H₂O, Na₂S₂O₃ al 5%, H₂O y salmuera (150 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el producto como un líquido de color amarillo que contenía 13% en mol del material de partida. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.38-3.35 (m, 4H), 3.16 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 1.80 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 6H), 0.88 (t, 3H, *J*=7.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 70.8, 70.7, 33.6, 32.0, 30.5, 29.7, 25.3, 19.5, 14.1, 7.2.

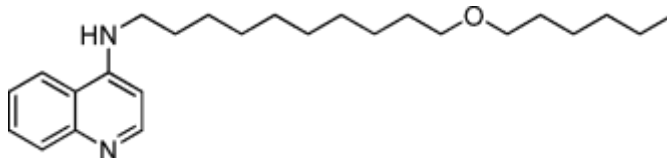
N-(6-Butoxihexil)ftalimida El 1-butoxi-6-yodohehexano crudo y ftalimida de potasio (46 g, 249 mmol) en 300 mL de DMF se mezclaron a temperatura ambiente durante 41 horas y a 60-80°C durante 24 horas. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se dividió entre EA (3x350 mL) y H₂O, Na₂S₂O₃ al 5%, H₂O y salmuera (100 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. La SPE (EA al 10%/Hex) proporcionó 51.6 g de un líquido incoloro. *R*_f 0.38 (EA al 20%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.77 y 7.65 (m, 4H, AA'BB'), 3.62 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 3.34-3.31 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 6H), 0.85 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.5, 133.9, 132.3, 123.2, 70.8, 70.7, 38.0, 31.9, 29.7, 28.7, 26.8, 25.9, 19.4, 14.0.

6-Butoxihexan-1-amina El monohidrato de hidrazina (9.1 mL, 187 mmol) se agregó a una mezcla de *N*-(6-butoxihexil)ftalimida (51.6 g, 170 mmol) y 900 mL de EtOH. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. Luego, 250 mL de material volátil se retiraron por medio de la destilación. El HCl 1M (200 mL) se agregó al residuo del recipiente aún caliente. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el producto precipitado se retiró por medio de la filtración, se lavó con tres porciones de 200 mL de EtOH acuoso al 50%. El producto filtrado se ajustó a pH 10 al agregar pelotillas de NaOH, se concentró y se tomó en 800 mL de DCM. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La SPE, lavando con DCM y MeOH al 5%/DCM y eluyendo con MeOH al 8%/DCM + NH₄OH al 3%, proporcionó las fracciones de producto de ninhidrina (+). Las fracciones de producto se concentraron y se tomaron en DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 29.1 g de líquido de color amarillo. *R*_f 0.09 (MeOH al 10%/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.26 (t, 2H, *J*=6.6 Hz), 3.25 (t, 2H, *J*=6.6 Hz), 2.55 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 1.46-1.38 (m,

4H), 1.32 (m, 2H), 1.34 (s amplio, 2H, NH₂), 1.26-1.20 (m, 6H), 0.78 (t, 3H, J=7.4 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 70.7, 70.6, 42.1, 33.6, 31.8, 29.7, 26.7, 26.0, 19.3, 13.8.

N-(6-Butoxihexil)quinolin-4-amina La 6-butoxihexan-1- amina (6.05 g, 34.6 mmol) se tomó en 150 mL de 1-pentanol y se retiraron 15 mL por medio de la destilación. La tripropilamina (15.8 mL, 82.9 mmol) y 4-cloroquinolina (8.20 g, 50.3 mmol) se agregaron y la mezcla se calentó a reflujo durante 25 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. Luego, la mayoría de los componentes volátiles se evaporaron y se agregaron 30 mL de NaOH 1N y 60 mL de Na₂CO₃ al 5%. La mezcla se extrajo con DCM (3x150 mL) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron sobre gel de sílice. La SPE, lavando con EA al 50%/Hex y eluyendo con MeOH al 5%/DCM + TEA al 2%, proporcionó un aceite de color café. En el enfriamiento debajo de 0°C, el aceite se solidificó. El sólido se lavó con EA al 10%/Hex frío y se secó *in vacuo* para proporcionar 6.62 g de un sólido incoloro. R_f 0.07 (EA al 50%/Hex) 0.35 (MeOH al 10%/DCM); p.f. 62.5-65.0°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.52 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 7.99 (dd, ¹H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.77 (dd, ¹H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.62 (ddd, ¹H, J=1.5, 7.0, 8.4 Hz), 7.42 (ddd, ¹H, J=1.4, 6.9, 8.4 Hz), 6.42 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 5.26 (br s, ¹H, NH), 3.41 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.40 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.33 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.64-1.31 (m, 10H), 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 150.5, 150.3, 147.8, 129.5, 129.4, 124.9, 119.6, 118.8, 98.9, 70.9, 70.8, 43.4, 32.0, 29.9, 29.1, 27.2, 26.2, 19.6, 14.1.

Ejemplo 6: N-[10-(Hexiloxi)decil]quinolin-4-amina

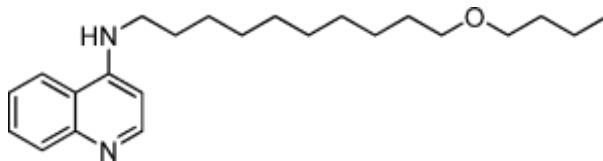


10-(Hexiloxi)decan-1-ol Una dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (1.08 g, 27 mmol) se lavó con hexano. Se agregó 2-propanol (150 mL), lentamente al principio. Luego, se agregó 1,10-decanodiol (31.3 g, 180 mmol) y la mezcla se calentó ligeramente para obtener homogeneidad. Se agregó gota a gota 1-bromohexano (2.50 mL, 17.9 mmol). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y luego 100 mL de componentes volátiles se retiraron por medio de la destilación. Se agregó HCl 1M (10 mL) y luego el resto del solvente se retiró por medio de la destilación. La purificación por medio de la extracción de fase sólida, eluyendo con EA al 12%/Hex, proporcionó 1.20 g de 10-(hexiloxi)decan-1-ol como un líquido incoloro. R_f 0.22 (EA al 20%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.63 (m, 2H), 3.40- 3.35 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 18H), 0.87 (m, 3H).

10-(Hexiloxi)decan-1-amina El cloruro de metanosulfonilo (0.50 mL, 6.39 mmol) se agregó a una mezcla de 10-(hexiloxi)decan-1-ol (1.20 g, 4.65 mmol) y trietilamina (0.98 mL, 6.99 mmol) en 100 mL de DME enfriado en un baño de hielo. Después de 1 hora, la mezcla se dividió entre EA (3x100 mL) y H₂O, NaHCO₃ saturado, H₂O, HCl 0.1M y salmuera (50 mL cada uno) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. El residuo se tomó en 150 mL de acetona, se agregó yoduro de sodio (1.27 g, 8.47 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Luego, la mezcla se enfrió, el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre EA (3x100 mL) y Na₂S₂O₃ al 5% y H₂O (50 mL de cada uno) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. El residuo se tomó en 20 mL de NMP y se agregó ftalimida de potasio (1.66 g, 8.97 mmol). Después de que el yoduro se consumió, como se observó por medio de la TLC, la mezcla se dividió entre EA (3x100 mL) y HCl 0.1M y salmuera (50 mL de cada uno) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. El residuo se tomó en 30 mL de etanol, se agregó monohidrato de hidrazina (0.60 mL, 12.5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron, el residuo se dividió entre DCM (3x60 mL) y Na₂CO₃ al 5% (50 mL) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 964 mg de 10-(hexiloxi)decan-1-amina como un aceite que se solidificó con el reposo. ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.45-3.36 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 18H), 0.89 (m, 3H).

N-[10-(Hexiloxi)decil]quinolin-4-amina Una mezcla de 10-(hexiloxi)decan-1-amina (256 mg, 1.00 mmol), 4-cloroquinolina (240 mg, 1.47 mmol) y una partícula de DMAP comprimido en 1.5 mL de DIEA se calentaron en 150°C en un tubo sellado durante 24 horas. La mezcla enfriada se dividió entre DCM (3x60 mL) y Na₂CO₃ al 5% (50 mL) y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por medio de la extracción de fase sólida, lavado con EA al 50%/Hex y luego eluyendo el producto con EA al 50%/Hex + TEA al 2%, proporcionó 175 mg del producto como un sólido. R_f 0.42 (EA al 50%/Hex + TEA al 0.5%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, ¹H, J=5.2 Hz), 7.94 (dd, ¹H, J=1.0, 8.4 Hz), 7.74 (d, ¹H, J=8.2 Hz), 7.57 (ddd, ¹H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.36 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.1 Hz), 6.37 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 5.23 (s amplio, ¹H, NH), 3.36 (t, 4H, J=6.7 Hz), 3.25 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.56-1.26 (m, 22H), 0.85 (m, 3H).

Ejemplo 7: N-(10-Butoxidecil)quinolin-4-amina



5

10

15

1-Bromo-10-butoxidecano Una dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (1.7 g, 42 mmol) se lavó con hexano. Mientras se enfriaba con un baño de hielo, una mezcla de 1-butanol (10 mL, 109 mmol) en DMF (40 mL) se agregó, lentamente al principio. Después de que cesó la emisión de gas, una mezcla de 1,10-dibromodecano (47.1 g, 157 mmol) y 100 mL de DCM y 40 mL de DMF se agregaron en una porción. La mezcla se dejó llegar hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, el DCM se evaporó y el residuo se dividió entre EA (3x250 mL) y HCl 0.1M y salmuera (100 mL de cada uno) y las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por medio de la SPE, lavando con Hex para recuperar el dibromuro en exceso y luego eluyendo con EA al 10%/Hex proporcionó 10.7 g de 1-bromo-10-butoxidecano contaminado con 1,10-dibutoxidecano R_f 0.39 (EA al 10%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.40-3.36 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 4H), 1.41-1.26 (m, 14H), 0.89 (m, 3H).

20

25

10-Butoxidecan-1-amina Una mezcla de 1-bromo-10-butoxidecano (21.1 g, 72 mmol) y azida de sodio (5.1 g, 78 mmol) en 30 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente hasta que el bromuro se consumió, como se observó por medio de la TLC. La mezcla se dividió entre EA (3x350 mL) y H_2O (3x100 mL) y salmuera (100 mL), y las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por medio de SPE utilizando EA al 10%/Hex proporcionó 19.6 g del producto de azida. La azida se tomó en 40 mL de EA y 40 mL de MeOH bajo un manto de argón, se agregaron 2.0 g de Pd al 5%/C y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que la azida se consumió, como se observó por medio de la TLC. El catalizador se retiró por medio de la filtración y los componentes volátiles se evaporaron. La purificación por medio de SPE, lavando con EA al 50%/Hex y luego eluyendo con MeOH al 15%/DCM + TEA al 2%, proporcionó 7.0 g de 10-butoxidecan-1-amina como un sólido incoloro. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.40-3.34 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.1 (s amplio, 2H, NH_2), 1.58-1.26 (m, 20H), 0.90 (m, 3H).

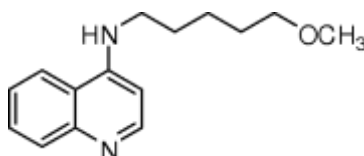
30

35

N-(10-Butoxidecil)quinolin-4-amina Una mezcla de 10-butoxidecan-1-amina (312 mg, 1.36 mmol), 4-cloroquinolina (375 mg, 2.30 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.87 mmol) en 3 mL de 2-propanol se calentó a 130°C durante 3 días y a 160°C durante 1 día. Los componentes volátiles se evaporaron. La mezcla se dividió entre DCM (3x60 mL) y Na_2CO_3 al 5% (50 mL) y las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por medio de la FC de columna larga (MeOH al 10%/DCM) proporcionó la *N*-(10-butoxidecil)quinolin-4-amina. R_f 0.34 (MeOH al 10%/DCM); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.52 (d, ^1H , $J=5.4$ Hz), 7.96 (d, ^1H , $J=8.4$ Hz), 7.75 (d, ^1H , $J=8.4$ Hz), 7.60 (dd, ^1H , $J=7.0, 8.2$ Hz), 7.39 (dd, ^1H , $J=6.9, 8.4$ Hz), 6.39 (d, ^1H , $J=5.2$ Hz), 5.20 (s amplio, ^1H , NH), 3.41-3.35 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.59-1.28 (m, 18H), 0.89 (m, 3H).

Ejemplo 8: *N*-(5-Metoxipentil)quinolin-4-amina

40



45

50

55

1-Bromo-5-metoxipentano El MeOH (20 mL) se agregó gota a gota a hidruro de sodio lavado con hexano (61.8 mmol) mientras se enfriaba con un baño de hielo. La mezcla se agregó gota a gota a una mezcla de 1,5-dibromopentano (99.44 g, 0.432 mol) y 100 mL de MeOH y THF 1:1. Después de 42 horas, la mayor parte del solvente se retiró por medio de la destilación a presión ambiental. Luego, la destilación suave al vacío proporcionó aproximadamente 20 mL de un líquido, el cual estaba comprendido de una mezcla 1:1 de 1,5-dibromopentano y 1-bromo-5-metoxipentano. El recipiente se dividió entre DCM y H_2O y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró por medio de la destilación a presión ambiental para dejar 96 g de una mezcla 2.1:1 de 1,5-dibromopentano y DCM. El dibromuro se trató de nuevo con metóxido de sodio. Las mezclas de 1-bromo-5-metoxipentano crudo se combinaron y se separaron por medio de SPE, lavando con pentano para recuperar el 1,5-dibromopentano y eluyendo con Et_2O al 10%/pentano para obtener 8.40 g de un líquido incoloro después de la concentración por medio de la destilación. R_f 0.53 (EA al 5%/Hex) 0.44 (Et_2O al 10%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.4-3.3 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3 (m, 2H).

60

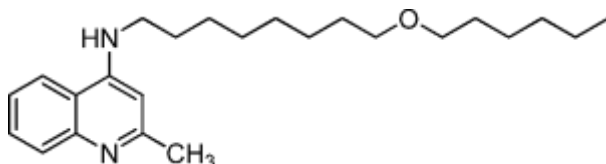
1-Azido-5-metoxipentano Una mezcla de 1-bromo-5-metoxipentano (2.76 g, 15.2 mmol) y azida de sodio (1.14 g, 17.5 mmol) en 10 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla se dividió entre Et_2O (3x70 mL) y H_2O (3x50 mL) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y la mezcla se continuó. R_f 0.36 (Et_2O al 10%/Hex).

65

5-Metoxipentan-1-amina Una mezcla de 1-azido-5-metoxipentano en Et_2O y 286 mg de Pd al 5%-C se agitó bajo un manto de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla se cubrió con un manto de argón y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La mayor parte del Et_2O se retiró por medio de la destilación a presión atmosférica. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.35 (t, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 1.6-1.3 (m, 6H).

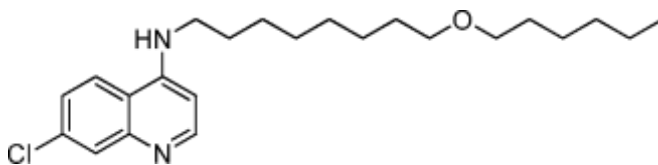
N-(5-Metoxipentil)quinolin-4-amina Una mezcla de 5- metoxipentan-1-amina, 4-cloroquinolina (900 mg, 5.52 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.87 mmol) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 40%/Hex + TEA al 2% y eluyendo con EA al 80%/Hex + TEA al 2%, proporcionó un sólido. *R*_f 0.20 (EA al 80%/Hex + TEA al 2%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (d, ¹H, J=5.2 Hz), 7.90 (dd, ¹H, J=1.0, 8.4 Hz), 7.77 (m, ¹H), 7.51 (ddd, ¹H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.28 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.1 Hz), 6.31 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 5.55 (m, ¹H, NH), 3.30 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.25 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 1.65 (p, 2H, J=7 Hz), 1.57-1.42 (m, 4H).

Ejemplo 9: *N*-[8-(Hexiloxi)octil]-2-metilquinolin-4-amina



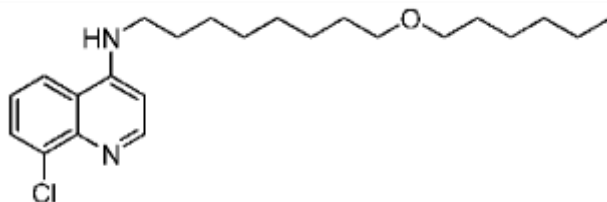
N-[8-(Hexiloxi)octil]-2-metilquinolin-4-amina Una mezcla de 8-(hexiloxi)octan-1-amina (479 mg, 2.09 mmol), 4- cloroquinaldina (575 mg, 3.25 mmol) y DIEA (1.00 mL, 5.74 mmol) se calentó a 140°C en un tubo sellado durante 4 días. Luego, el material volátil se evaporó y el residuo se purificó por medio de la FC (MeOH al 7%/DCM) para proporcionar 217 mg de *N*-[8-(hexiloxi)octil]-2- metilquinolin-4-amina. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.67 (d, ¹H, J=8.0 Hz), 7.53 (m, ¹H), 7.29 (m, ¹H), 6.26 (s, ¹H), 5.10 (m, ¹H, NH), 3.35 (t, 4H, J=6.5 Hz), 3.21 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.73-1.21 (m, 20H), 0.85 (m, 3H).

Ejemplo 10: 7-Cloro-*N*-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina



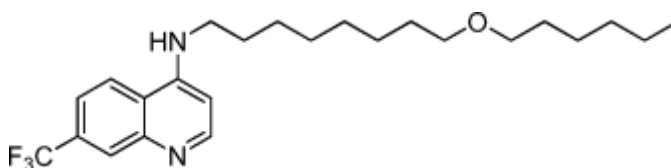
7-Cloro-*N*-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina Una mezcla de 8-(hexiloxi)octan-1-amina (537 mg, 2.34 mmol), 4,7-dicloroquinolina (565 mg, 2.85 mmol), DIEA (0.50 mL, 2.87 mmol) y 1 mL de NMP se calentó a 140°C en un tubo sellado durante 24 horas. Luego, el material volátil se evaporó y el residuo se purificó por medio de la SPE (MeOH al 5%/DCM y luego EA al 30%/Hex + TEA al 2%) para proporcionar 358 mg de 7-cloro-*N*-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina. *R*_f 0.20 (MeOH al 5%/DCM), 0.31 (EA al 30%/Hex + TEA al 2%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.43 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 7.87 (d, ¹H, J=2.0 Hz), 7.68 (d, ¹H, J=8.9 Hz), 7.22 (dd, ¹H, J=2.2, 8.9 Hz), 6.30 d, ¹H, J=5.4 Hz), 5.46 (t, ¹H, J=4.8 Hz, NH), 3.33 (t, 4H, J=6.7 Hz), 3.19 (m, 2H), 1.70-1.23 (m, 20H), 0.82 (m, 3H).

Ejemplo 11: 8-Cloro-*N*-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina



8-Cloro-*N*-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina Una mezcla de 8-(hexiloxi)octan-1-amina (456 mg, 1.99 mmol), 4,8-dicloroquinolina (480 mg, 2.42 mmol), DIEA (0.43 mL, 2.47 mmol) y 1 mL de NMP se calentó a 140°C en un tubo sellado durante 24 horas. Luego, el material volátil se evaporó y el residuo se purificó por medio de la SPE (MeOH al 5%/DCM y luego EA al 30%/Hex + TEA al 2%) para proporcionar 338 mg de 8-cloro-*N*-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-4-amina. *R*_f 0.28 (MeOH al 5%/DCM), 0.38 (EA al 30%/Hex + TEA al 2%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.61 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.26 (m, ¹H), 6.41 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 5.19 (t, 2H, J=4.7 Hz, NH), 3.38- 3.33 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 1.76 (m, 20H), 0.85 (m, 3H).

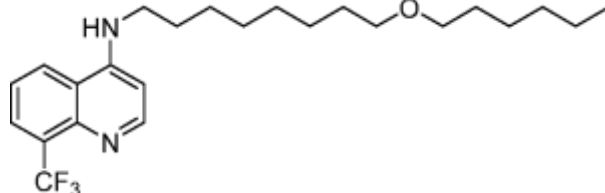
Ejemplo 12: *N*-[8-(Hexiloxi)octil]-7-(trifluorometil)- quinolin-4-amina



Una mezcla de 8-(hexiloxi)octan-1-amina (546 mg, 2.38 mmol), 4-cloro-7-trifluorometilquinolina (711 mg, 3.06 mmol), DIEA

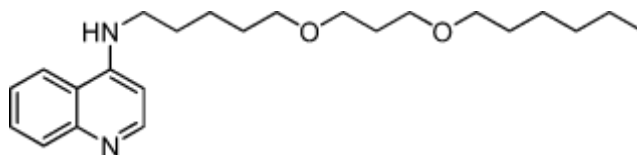
(0.50 mL, 2.87 mmol) y 1 mL de NMP se calentó a 140-150°C en un tubo sellado durante 24 horas. Luego, el residuo se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por medio de la SPE falló, pero la FC (EA al 5%/Hex) proporcionó 626 mg de un aceite de color amarillo que se solidificó con el reposo. R_f 0.10 (EA al 20%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.53 (d, 1, J=5.4 Hz), 8.19 (s, 1), 7.87 (d, 1, J=8.9 Hz), 7.47 (dd, 1, J=1.7, 8.9 Hz), 6.42 (d, 1, J=5.5 Hz), 5.47 (m, 1), 3.36-3.32 (m, 4), 3.25 (m, 2), 1.81-1.17 (m, 20), 0.83 (m, 3).

Ejemplo 13: N-[8-(Hexiloxi)octil]-8-(trifluorometil)-quinolin-4-amina



N-[8-(Hexiloxi)octil]-8-(trifluorometil)quinolin-4-amina Una mezcla de 8-(hexiloxi)octan-1-amina (590 mg, 2.58 mmol), 4-cloro-8-(trifluorometil)quinolina (780 mg, 3.36 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.86 mmol) en 1 mL de NMP se calentó en un tubo sellado de pared reforzada a 140-150°C durante 48 horas. Luego, el residuo se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La FC (EA al 20%/Hex) proporcionó 793 mg de un aceite de color amarillo. R_f 0.28 (EA al 20%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.60 (d, 1, J=5.4 Hz), 7.94 (d, 1, J=8.6 Hz), 7.91 (d, 1, J=7.4 Hz), 7.35 (m, 1), 6.42 (d, 1, J=5.4 Hz), 5.23 (m, 1, NH), 3.36 (t, 4, J=6.6 Hz), 3.23 (m, 2), 1.74- 1.25 (m, 20), 0.85 (m, 3).

Ejemplo 14: N-[5-[3-(Hexiloxi)propoxi]pentil]quinolin-4- amina



3-(Hexiloxi)propan-1-ol Un mol de metal sódico se agregó en porciones a 250 g de 1,3-propanodiol enfriado por medio de un baño de hielo y cubierto con un manto de argón. Después de que el metal se había disuelto, se agregó gota a gota 0.466 mol de 1-yodohexano mezclado en 100 mL de DMF. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, la mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 10 mL de NH₄OH concentrado durante 1 hora. Luego, la mezcla se dividió entre EA (3x250 mL) y 1.5 L de H₂O + H₃PO₄ (pH~10), H₂O, HCl 1M, HCl 2x0.1M y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por medio de SPE, lavando con EA al 10%/Hex y eluyendo con EA al 30%/Hex, proporcionó 44.2 g de 3-(hexiloxi)propan-1-ol como un líquido de color amarillo pálido. R_f 0.28 (EA al 30%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.74 (t, 2H), 3.60 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.39 (t, 2H), 2.66 (s, ¹H, OH), 1.80 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.56-1.20 (m, 6H), 0.85 (m, 3H).

El metanosulfonato de 3-(hexiloxi)propilo se preparó por medio del método utilizado para la preparación del metanosulfonato de 3-fenoxibencilo, utilizando 44.2 g de 3-(hexiloxi)propan-1-ol, 43 mL de TEA y 24 mL de cloruro de metanosulfonilo en 540 mL de DCM. El material crudo se tomó en 450 mL de acetona y se hizo reaccionar con 55.7 g de yoduro de sodio a reflujo durante 4 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se diluyó con 1 volumen de hexanos. El sólido se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se tomó en 350 mL de DCM y se lavó con Na₂S₂O₃ al 5% (para retirar el color) y H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el 1-(3-yodopropoxi)hexano crudo.

El 1,5-pentanodiol (230 mL) se cubrió con un manto de argón y se agregaron en porciones 22.6 g de metal potásico. La emisión exotérmica de gas se moderó por medio del enfriamiento con un baño de hielo. Luego, a temperatura ambiente, una mezcla del 1-(3-yodopropoxi)hexano crudo y 100 mL de DMA se agregó gota a gota. Después de ser agitado durante toda la noche, el yoduro sin reaccionar se observó por medio de la TLC. El hidruro de sodio (7.4 g) se agregó en porciones de 2 gramos con enfriamiento por medio de un baño de hielo. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 60 horas. Luego, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se neutralizó por medio de la adición de HCl concentrado. La mezcla se dividió entre EA y H₂O y las fases orgánicas se lavaron con Na₂S₂O₃ al 5% (para retirar el color) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por medio de SPE, lavando con EA al 5%/Hex y luego eluyendo con EA al 30%/Hex, proporcionó 39.0 g del 5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentan-1-ol como un aceite incoloro. R_f 0.19 (EA al 30%/Hex), 0.31 (EA al 40%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.60 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.48- 3.34 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.5 (m, 4H), 1.5-1.2 (m, 10H), 0.85 (t, 3H, J=6.7 Hz).

El metanosulfonato de 5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentilo (51.0 g) se preparó por medio del método utilizado para el metanosulfonato de 3-(hexiloxi)propilo, utilizando 39.0 g de 5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentan-1-ol, 24.4 mL de TEA, 13.6 mL

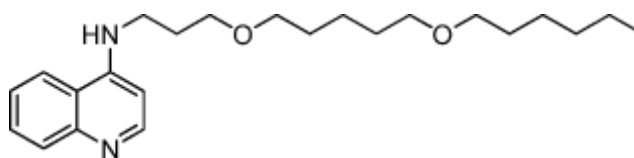
de cloruro de metanosulfonilo y 420 mL de DCM. *Rf* 0.38 (EA al 40%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.23 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.5-3.3 (m, 8H), 2.98 (s, 3H), 1.8-1.7 (m, 4H), 1.7-1.4 (m, 6H), 1.4-1.2 (m, 6H), 0.9 (t, 3H).

El éter 3-(hexiloxi)propílico de 5-azidopentilo (29.3 g) se produjo a partir de la reacción del metanosulfonato de 5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentilo (51 g) y azida de sodio (11.3 g) en 80 mL de DMF a temperatura ambiente siguiendo el método utilizado para la 8-(3-etoxipropoxi)-octan-1-amina. *Rf* 0.20 (EA al 5%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.4-3.3 (m, 8H), 3.22 (t, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.6-1.2 (m, 14H), 0.84 (t, 3H).

La 5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentan-1-amina (26.4 g) se preparó a partir del éter 3-(hexiloxi)propílico de 5-ácidopentilo utilizando LAH por medio del método utilizado para preparar la [4-(hexiloxi)fenil]metanamina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.5-3.3 (m, 8H), 2.65 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.2 (m, 14H), 0.84 (t, 3, $J=6.8$ Hz).

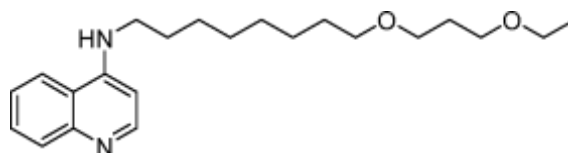
N-{5-[3-(Hexiloxi)propoxi]pentil}quinolin-4-amina Una mezcla de la 5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentan-1-amina (482 mg, 1.97 mmol), 4-cloroquinolina (345 mg, 2.12 mmol), DIEA (0.80 mL, 4.59 mmol) y 2 mL de NMP se calentó 160°C durante 3 días en un tubo sellado. Luego, la mezcla se enfrió, el material volátil se evaporó, el residuo se dividió entre DCM y Na_2CO_3 al 5% y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La SPE, lavando con EA al 50%/Hex y luego eluyendo con EA al 60%/Hex + TEA al 2%, proporcionó 502 mg de la *N*-{5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentil}quinolin-4-amina como un aceite de color ámbar. *Rf* 0.20 (EA al 60%/Hex + TEA al 2%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.48 (d, ^1H , $J=5.4$ Hz), 7.91 (dd, ^1H , 1.2, 8.4 Hz), 7.76 (m, ^1H), 7.54 (ddd, ^1H , $J=1.2$, 6.9, 8.4 Hz), 7.32 (ddd, ^1H , $J=1.2$, 6.9, 8.2 Hz), 6.34 (d, ^1H , $J=5.4$ Hz), 5.42 (t, ^1H , $J=5.0$ Hz), 3.46-3.20 (m, 10H), 1.83-1.39 (m, 10H), 1.31-1.15 (m, 6H), 0.81 (m, 3H).

Ejemplo 15: *N*-{3-[5-(Hexiloxi)pentiloxi]propil}quinolin-4-amina



La *N*-{3-[5-(hexiloxi)pentiloxi]propil}quinolin-4-amina (426 mg) se hizo por medio de un método análogo a aquel utilizado para la preparación de *N*-{5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentil}quinolin-4-amina, pero los dos dioles se hicieron reaccionar en la secuencia inversa. *Rf* 0.18 (EA al 60%/Hex + TEA al 2%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.47 (d, ^1H , $J=5.5$ Hz), 7.90 (dd, ^1H , $J=0.7$, 8.4 Hz), 7.70 (m, ^1H), 7.54 (ddd, ^1H , $J=1.5$, 6.9, 8.4 Hz), 7.32 (ddd, ^1H , $J=1.2$, 6.9, 8.4 Hz), 6.30 (d, ^1H , $J=5.4$ Hz), 6.19 (m, ^1H), 3.57 (m, 2H), 3.44-3.24 (m, 8H), 1.96 (m, 2H), 1.86-1.16 (m, 14H), 0.81 (m, 3H).

Ejemplo 16: *N*-[8-(3-Etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina



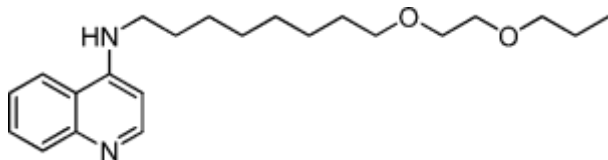
Una dispersión al 60% en 1-bromo-8-(3-etoxipropoxi)octano de hidruro de sodio en aceite mineral (1.4 g, 35 mmol) se lavó dos veces con 20 mL de hexano. Se agregó NMP anhidra (50 mL) y DME (50 mL), la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se agregó 3-etoxi-1-propanol (2.00 mL, 17.4 mmol). Después de que cesó la emisión de gas, se agregó 1,8-dibromooctano (25.7 mL, 139 mmol) en una porción. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se diluyó con 150 mL de H_2O y se extrajeron con DCM (2x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0.05M, se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron. La SPE, lavando con hexano para recuperar el 1,8-dibromooctano y luego eluyendo con EA al 10%/Hex, proporcionó 4.15 g del 8-1-bromo-(3-etoxipropoxi)octano. *Rf* 0.28 (EA al 10%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.50-3.31 (m, 10H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.56-1.38 (m, 10H), 1.17 (t, 3H, $J=6.9$ Hz).

1-Azido-8-(3-etoxipropoxi)octano El 1-bromo-8-(3-etoxipropoxi)octano (4.15 g, 14.1 mmol) se tomó en 50 mL de DMF y se agregó azida de sodio (1.09 g, 16.8 mmol) y yoduro de sodio catalítico. Después de 88 horas, la mezcla se dividió entre EA (150 mL) y H_2O (50 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La FC (EA al 5%/Hex) proporcionó 2.55 g de un líquido incoloro. *Rf* 0.37 (EA al 10%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.50-3.42 (m, 6H), 3.38 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 3.24 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 1.82 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 4H), 1.31 (m amplio, 8H), 1.18 (t, 3H, $J=6.9$ Hz).

8-(3-Etoxipropoxi)octan-1-amina El 1-azido-8-(3-etoxipropoxi)octano (2.55 g, 9.84 mmol) se tomó en 100 mL de EA. La mezcla se colocó bajo una atmósfera de argón, se agregó Pd al 10%/C (200 mg) y el argón se reemplazó por hidrógeno. Cuando el material de partida se consumió, como se observó por medio de la TLC, el hidrógeno se reemplazó por argón y la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con EA. El producto filtrado se concentró para proporcionar 1.0g de un aceite de color amarillo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.6-3.3 (m, 8H), 2.6 (m, ^1H), 2.4 (m, ^1H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.1 (m, 15H).

N-[8-(3-Etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina Una mezcla de 8-(3-etoxipropoxi)octan-1-amina (1.0 g, 4.4 mmol), 4-cloroquinolina (1.46 g, 9.0 mmol), TEA (4.0 mL, 28 mmol) y 0.2 mL de NMP se selló en un tubo de vidrio de pared reforzada y se mezcló a 130°C durante 4 días. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por medio de FC (EA al 60%/Hex + TEA al 2%) proporcionó 147 mg de un aceite de color ámbar. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.4 (d, ¹H), 8.1-7.9 (m, 2H), 7.6 (m, ¹H), 7.4 (m, ¹H), 6.4 (d, ¹H), 6.2 (s amplio, ¹H, NH), 3.6-3.3 (m, 10H), 1.9-1.7 (m, 6H), 1.6-1.2 (m, 8H), 1.2 (m, 3H).

Ejemplo 17 *N*-[8-(2-Propoxietoxi)octil]quinolin-4-amina



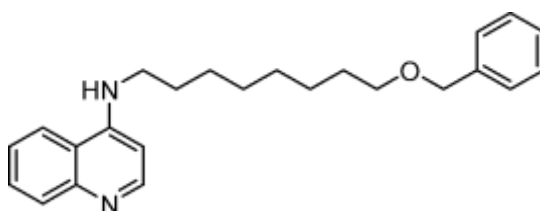
La *N*-[8-(2-propoxietoxi)octil]quinolin-4-amina (550 mg) se hizo utilizando éter monopropílico de etilenglicol (2.00 mL, 17.5 mmol), 1,8-dibromooctano (25.7 mL, 139 mmol) y 4-cloroquinolina (1.42 g) utilizando el método para la preparación de *N*-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina.

1-Bromo-8-(2-propoxietoxi)octano: *R*_f 0.29 (EA al 10%/Hex); 3.55 (s amplio, 4H, A₂B₂), 3.46-3.34 (m, 6H), 1.81 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, J=7.4 Hz).

1-Azido-8-(2-propoxietoxi)octano: *R*_f 0.37 (EA al 10%/Hex); 3.55 (s amplio, 4H, A₂B₂), 3.43 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.40 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.22 (m, 2H, J=6.9 Hz), 1.65-1.52 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, J=7.4 Hz).

N-[8-(2-Propoxietoxi)octil]quinolin-4-amina: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.3 (m, 2H), 8.1 (d, ¹H), 7.6 (m, ¹H), 7.4 (m, 2H), 6.4 (d, ¹H), 3.55 (s amplio, 4H, A₂B₂), 3.45-3.35 (m, 6H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.2 (m, 12H), 0.9 (t, 3H).

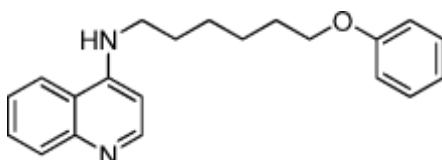
Ejemplo 18: *N*-[8-(Benciloxi)octil]quinolin-4-amina



La 8-(benciloxi)octan-1-amina (880 mg) se preparó a partir de 8-(benciloxi)octan-1-ol (4.23 g) siguiendo el método utilizado en la preparación de la 10-(hexiloxi)decan-1- amina.

Una mezcla de 8-(benciloxi)octan-1-amina (235 mg, 1.00 mmol), 4-cloroquinolina (201 mg, 1.23 mmol), DIEA (0.50 mL, 2.87 mmol) y 2 mL de IPA se calentó en un tubo de vidrio de pared reforzada a 150°C durante 4 días. La mezcla se enfrió y se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5% y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 3%/DCM y eluyendo con MeOH al 8%/DCM, proporcionó 150 mg del producto como un aceite de color amarillo. *R*_f 0.13 (MeOH al 5%/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.49 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 7.97 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.86 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.58 (ddd, ¹H, J=1.2, 7.0, 8.5 Hz), 7.40-7.21 (m, 6H), 6.38 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 5.68 (m, ¹H), 4.48 (s, 2H), 3.44 (t, 2H, J=6 Hz), 3.27 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 4H), 1.37-1.32 (m, 8H).

Ejemplo 19: *N*-(6-Fenoxihexil)quinolin-4-amina



La *N*-(6-fenoxihexil)quinolin-4-amina (188 mg) se preparó iniciando a partir del 1,6-dibromohexano (4.25 mL) y fenol (326 mg) siguiendo el método utilizado para la preparación de la *N*-(8-fenoxioctil)quinolin-4-amina.

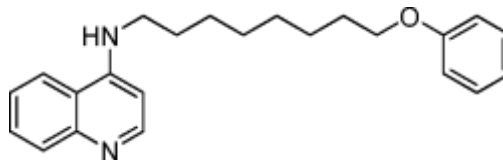
(6-Bromohexiloxi)benceno (409 mg): *R*_f 0.46 (EA al 5%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.3 (m, 2H), 6.9 (m, 3H), 4.0 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.0-1.7 (m, 4H), 1.6-1.4 (m, 4H).

(6-Azidohexiloxi)benceno (344 mg): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.3 (m, 2H), 6.9 (m, 3H), 4.0 (m, 2H), 3.28 (t, 2H, J=6.8 Hz), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.4 (m, 6H).

6-Fenoxihexan-1-amina (224 mg): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.3 (m, 2H), 6.9 (m, 3H), 3.91 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.6 (m, 2H), 1.8- 1.3 (m, 8H).

N -(6-Fenoxihexil)quinolin-4-amina: R_f 0.15 (EA al 50%/Hex + TEA al 2%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.53 (d, ^1H , $J=5.2$ Hz), 7.97 (m, ^1H), 7.75 (m, ^1H), 7.60 (ddd, ^1H , $J=1.2$, 6.9, 8.2 Hz), 7.38 (ddd, ^1H , $J=1.2$, 6.9, 8.1 Hz), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.95-6.86 (m, 3H), 6.39 (d, ^1H , $J=5.5$ Hz), 5.22 (t, ^1H , $J=4.7$ Hz), 3.94 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.29 (m, 2H), 1.81-1.44 (m, 8H).

Ejemplo 20 N -(8-Fenoxioctil)quinolin-4-amina



(8-Bromooctiloxi)benceno Una mezcla de fenol (321 mg, 3.41 mmol), 1,8-dibromooctano (5.00 mL, 27.0 mmol) y K_2CO_3 (1.41 g, 10.2 mmol) en 6 mL de DMF y 6 mL de 1,2- dimetoxietano se calentó a 90°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre éter (3x175 mL) y NaOH 0.1N (75 mL) y HCl 0.1M/salmuera 1:1 (75 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La purificación por medio de la FC (EA al 5%/Hex) proporcionó 533 mg de (8-bromooctiloxi)benceno como un aceite incoloro. R_f 0.50 (EA al 5%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 3H), 3.95 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.41 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 1.91-1.73 (m, 4H), 1.47-1.27 (m, 8H).

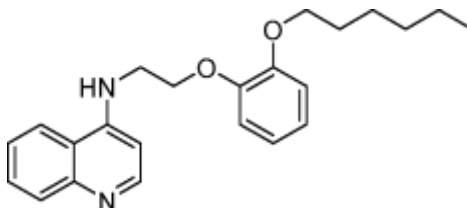
(8-Azidoociloxi)benceno (460 mg de un aceite incoloro) y luego 8-fenoxioctan-1-amina (339 mg de un sólido incoloro) se prepararon siguiendo el método para la 10-butoxidecan-1- amina utilizando 533 mg de (8-bromooctiloxi)benceno y 170 mg de azida de sodio.

(8-Azidoociloxi)benceno: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33-7.25 (m, 2H), 6.97-6.88 (m, 3H), 3.96 (m, 2H), 3.26 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 8H).

8-Fenoxioctan-1-amina: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.26-7.20 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 3H), 3.90 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.63 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 10H).

N -(8-Fenoxioctil)quinolin-4-amina Una mezcla de 8- fenoxioctan-1-amina (339 mg, 1.53 mmol), 4-cloroquinolina (328 mg, 2.01 mmol) y TEA (0.50 mL, 3.56 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 160°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5%. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por medio de la FC (EA al 50%/Hex + TEA al 2%) proporcionó 431 mg de N -(8-fenoxioctil)quinolin-4-amina. R_f 0.18 (EA al 50%/Hex + TEA al 2%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.53 (d, ^1H , $J=5.4$ Hz), 7.97 (dd, ^1H , $J=1.0$, 8.4 Hz), 7.74 (m, ^1H), 7.60 (ddd, ^1H , $J=1.5$, 6.9, 8.4 Hz), 7.39 (ddd, ^1H , $J=1.5$, 6.9, 8.4 Hz), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.95-6.86 (m, 3H), 6.39 (d, ^1H , $J=5.4$ Hz), 5.17 (s amplio, ^1H , NH), 3.93 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.27 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 8H).

Ejemplo 21 N -{2-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etil}quinolin-4-amina



2-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etanol Una mezcla de 2-(hexiloxi)fenol (9.10 g, 46.9 mmol), carbonato de etileno (6.4 g, 72.7 mmol) y K_2CO_3 (10.0 g, 72.5 mmol) en 50 mL de DMF se calentó a $70-75^\circ\text{C}$ durante 17 horas y luego 90°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió, se neutralizó con HCl 1M y se dividió entre EA y HCl 1M, H_2O (2x) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron a un aceite de color café. La SPE, lavando con EA al 10%/Hex y luego eluyendo con EA al 37%/Hex, proporcionó 10.73 g de un líquido de color amarillo pálido. R_f 0.15 (EA al 20%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.99-6.94 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.80 (s, ^1H , OH), 1.82 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 150.2, 148.6, 122.8, 121.3, 117.2, 113.9, 72.5, 69.3, 61.5, 31.8, 29.4, 25.9, 22.8, 14.2.

Metanosulfonato de 2-[2-(hexiloxi)fenoxi]etilo El 2-[2- (hexiloxi)fenoxi]etanol crudo (10.73 g, 45.1 mmol) se tomó en 170 mL de 1,2-dimetoxietano y se enfrió por medio de un baño con hielo. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (4.90 mL, 62.6 mmol) y luego TEA (9.40 mL 67.0 mmol). Después de 2 horas, se agregaron 5 mL de H_2O y los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA y H_2O , NaHCO_3 saturado, H_2O , HCl 1M, H_2O (2x) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para proporcionar 13.67 g de un sólido incoloro. R_f 0.37 (EA al

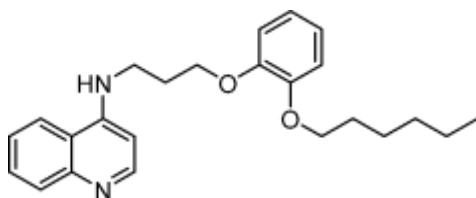
30%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.99-6.86 (m, 4H), 4.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 149.7, 147.9, 122.8, 121.1, 115.5, 113.7, 69.1, 69.0, 67.6, 38.1, 31.8, 29.5, 25.9, 22.8, 14.2.

5 2-[2-(Hexiloxi)etil]ftalimida Una mezcla de metanosulfonato 2-[2-(hexiloxi)fenoxi]etilo (13.67 g, 43.2 mmol), ftalimida de potasio (15.5 g, 84 mmol) y yoduro de sodio (610 mg) en 50 mL de DMF se calentó a 90°C durante 24 horas. La mezcla enfriada se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron y el residuo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice en EA al 30%/Hex y se evaporó para proporcionar un sólido. La recrystalización de EtOH proporcionó 10.4 g de un sólido incoloro. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 y 7.72 (m, 4H, AA'BB'), 6.94-6.82 (m, 4H), 4.26 y 4.12 (m, 4H, A₂B₂), 3.88 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 6H), 0.90 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 168.3, 149.8, 148.6, 134.1, 132.4, 123.5, 122.3, 121.1, 115.6, 114.3, 69.3, 66.4, 37.7, 31.8, 29.4, 25.8, 22.8, 14.2.

15 2-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etanamina La *N*-[2-(hexiloxi)etil]-ftalimida (10.4 g, 28.3 mmol) se tomó en 130 mL de EtOH y se agregó monohidrato de hidrazina (2.0 mL, 41 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de que el calentamiento se detuvo, 140 mL de HCl 1M se agregaron a una mezcla aún caliente y la mezcla se agitó vigorosamente durante el enfriamiento. El producto precipitado se filtró y se lavó con EtOH. El producto filtrado se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 7%/DCM y luego MeOH al 7%/DCM + TEA al 2%, proporcionó fracciones que contenían 6.80 g del producto de ninhidrina (+) oleoso-sólido. *R_f* 0.40 (MeOH al 5%/DCM + TEA al 2%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.94-6.82 (m, 4H), 4.00 (t, 2H, *J*=5.2 Hz), 3.97 (t, 2H, *J*=6.7 Hz), 3.05 (t, 2H, *J*=5.2 Hz), 1.80 (m, 2H), 1.54 (s amplio, 2H, NH_2), 1.50-1.28 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

25 *N*-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etil]quinolin-4-amina La 2-[2-(hexiloxi)fenoxi]etanamina cruda (6.8 g, 28.7 mmol) se tomó en 30 mL de DMA y 25 mL se evaporaron *in vacuo*. El residuo se diluyó con 5 mL de NMP y se agregó 4-cloroquinolina (4.20 g, 25.8 mmol) y DIEA (10.0 mL, mmol). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 160°C durante 24 horas. Luego, la mezcla se enfrió, se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% (3x) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar un sólido. La trituración con Et₂O y el secado proporcionaron 3.11 g de un sólido incoloro. *R_f* 0.31 (MeOH al 10%/DCM); p.f. 104.5-106.0°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55 (d, ^1H , *J*=5.5 Hz), 8.04 (m, ^1H), 7.85 (d, ^1H , *J*=8.4 Hz), 7.66 (ddd, ^1H , *J*=1.4, 6.9, 8.4 Hz), 7.44 (m, ^1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.50 (d, ^1H , *J*=5.5 Hz), 6.00 (s amplio, ^1H , NH), 4.37 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 4.02 (t, 2H, *J*=6.9 Hz), 3.71 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 4H), 0.83 (m, 3H).

Ejemplo 22: *N*-[3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina



40 2-(Hexiloxi)fenol Una mezcla de catecol (28.9 g, 263 mmol), K_2CO_3 (37 g, 268 mmol) y 1-bromohexano (29.0 mL, 207 mmol) en 130 mL de DMA se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 20 horas con la ayuda de agitación mecánica. La TLC de una alícuota mostró la presencia de una cantidad sustancial de catecol. La mezcla se calentó a 80°C y la TLC de una alícuota mostró un buen progreso de la reacción. Se agregó 1-bromohexano (5.9 mL, 42 mmol) y K_2CO_3

45 (6 g, 43 mmol), y el calentamiento continuó durante 10 horas. Luego, la mezcla se enfrió y la mayoría de los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x250 mL) y H_2O , Na_2CO_3 al 5% (2x), H_2O , HCl 0.1M y salmuera (200 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La SPE (EA al 5%/Hex) proporcionó 34.8 g de una mezcla 4:1 de 2-(hexiloxi)fenol y 1,2-bis(hexiloxi)benceno como se determinó por medio de la ^1H NMR. Una muestra se purificó por medio de la SPE, lavando con Hex para obtener el diéter, y luego eluyendo el 2-(hexiloxi)fenol utilizando EA al 5%/Hex. *R_f* 0.38 (EA al 5%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.0-6.8 (m, 4H), 5.7 (s, ^1H), 4.0 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.4-1.3 (m, 4H), 1.9 (t, 3H).

55 *N*-[3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil]ftalimida Una mezcla de 2-(hexiloxi)fenol que contenía 1,2-bis(hexiloxi)benceno (90% puro en mol, 61.8 g), K_2CO_3 (43.6 g, 316 mmol) y *N*-(3-bromopropil)ftalimida (76.9 g, 287 mmol) en 150 mL de DMF se calentó a 60°C durante 24 horas con la ayuda de agitación mecánica. La TLC (EA al 5%, tolueno al 45%, Hex al 50%) de una alícuota mostró que el material de partida de bromuro sustancial permaneció, de modo que la temperatura se elevó a 100°C. Después de 16 horas, la reacción se completó, como se muestra por medio de la TLC.

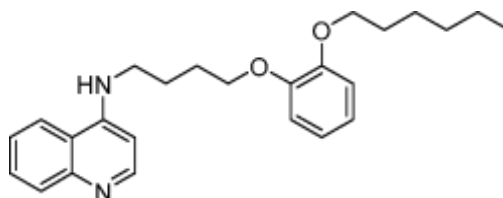
60 Luego, la mezcla se enfrió y la mayoría de los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x250 mL) y H_2O neutralizado utilizando H_3PO_4 , HCl 0.1M, H_2O y salmuera (200 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para proporcionar 83 g del producto como un sólido de color canela claro que contenía 2-(hexiloxi)fenol y 1,2-bis(hexiloxi)benceno, como se mostró por medio de la ^1H NMR. *R_f* 0.21 (1:9:10 EA/tolueno/Hex) 0.19 (EA al 10%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.82 y 7.71 (m, 4H, AA'BB'), 6.93-6.82 (m, 4H), 4.06

(t, 2H), 3.96-3.88 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 6H), 0.87 (m, 3H).

3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina La *N*-[3-[2-(hexiloxi)fenoxi]propil]ftalimida cruda se disolvió en 450 mL de IPA caliente y se agregó monohidrato de hidrazina (24.8 mL, 327 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 12 horas con la ayuda de agitación mecánica y luego la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 48 horas. El sólido se disgregó, se diluyó con 400 mL de Et₂O y se agitó durante 1 hora. El producto precipitado se filtró y se lavó con MeOH al 50%/Et₂O (2x200 mL). Los productos filtrados combinados se concentraron para proporcionar 73 g de un líquido de color ámbar. El líquido se tomó en 400 mL de DCM y se lavó con NaOH y H₂O (100 mL cada uno). La fase orgánica se concentró. La mezcla se separó por medio de SPE. La elución con MeOH al 1%/DCM proporcionó 20 g de una mezcla de 2-(hexiloxi)fenol y 1,2-bis(hexiloxi)benceno. Luego, la elución con MeOH al 7%/DCM + NH₄OH al 1% proporcionó el producto. Las fracciones parcialmente concentradas se lavaron con 200 mL de H₂O, la fase de agua se extrajo con 150 mL de DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 33.6 g de un líquido de color ámbar. *R*_f 0.06 (MeOH al 5%/DCM, ninhidrina (+)); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.91-6.87 (m, 4H), 4.09 (t, 2H), 3.98 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.93 (t, 2H), 1.95 (q, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 6H), 0.90 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 121.5, 121.2, 114.4, 114.1, 69.3, 67.9, 40.0, 33.4, 31.8, 29.5, 25.9, 22.8, 14.2.

N-[3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina La 3-[2-(hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina (28.4 g, 113 mmol) se tomó en 230 mL de 1-pentanol y 70 mL de material volátil se retiraron por medio de la destilación con el propósito de asegurar condiciones anhidras. La mezcla se dejó enfriar debajo de la temperatura de reflujo y se agregó tripropilamina (43 mL, 226 mmol) y 4-cloroquinolina (23.9 g, 147 mmol). El calentamiento a reflujo se reasumió. Después de 15 horas, la TLC de una alícuota indicó que no quedaba material de partida de ninhidrina (+). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 48 horas, 120 mL de material volátil se retiraron por medio de la destilación. La mezcla enfriada se diluyó con 350 mL de DCM y se lavó con NaOH 2N, H₂O y Na₂CO₃ al 5% (100 mL cada uno). Las fases acuosas se extrajeron a su vez con 350 mL de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por medio de FC, eluyendo con un gradiente escalonado de EA al 40, 50 y 60%/Hex + TEA al 2%, proporcionó fracciones de producto puras, como se mostró por medio de la TLC y NMR. La mezcla del producto se concentró, se tomó en EA, se lavó con Na₂CO₃ al 5% y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. El reposo bajo Et₂O y el enfriamiento utilizando un baño de hielo proporcionaron un producto precipitado incoloro. El producto precipitado se recolectó por medio de la filtración y se lavó con Et₂O helado para proporcionar 33.9 g del producto después del secado *in vacuo*. p.f. 61.0-62.0°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.55 (d, ¹H, J=5.1 Hz), 7.95 (dd, ¹H, J=0.8, 8.5 Hz), 7.84 (dd, ¹H, J=1.1, 8.4 Hz), 7.60 (m, ¹H), 7.35 (m, ¹H), 6.98-6.87 (m, 4H), 6.44 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 5.98 (t, ¹H, J=4.4 Hz, NH), 4.21 (t, ¹H, J=5.5 Hz), 4.02 (t, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 4H), 0.84 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 151.2, 150.1, 149.6, 148.7, 148.6, 130.0, 129.0, 124.5, 122.3, 121.1, 120.2, 119.2, 115.2, 113.8, 98.7, 69.2, 69.2, 42.1, 31.6, 29.3, 28.5, 25.8, 22.7, 14.1.

Ejemplo 23 *N*-[4-[2-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinolin-4-amina



N-(4-Bromobutil)ftalimida Una mezcla de 1,4-dibromobutano (22 mL, 185 mmol) y ftalimida de potasio (11.35 g, 61.4 mmol) en 60 mL de DMF se mezcló a temperatura ambiente durante 1 día. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con hexano (3x150 mL). Las fracciones de hexano se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 30 g de una mezcla molar 1:2.2 del 1,4- dibromobutano recuperado y DMF. Esta mezcla se diluyó con

30 mL de DMF y se trató de nuevo con ftalimida de potasio (4.80 g, 26 mmol) a temperatura ambiente durante 1 día. Las dos mezclas de reacción en DMF se dividieron entre EA/Hex 1:1 (3x150 mL) y H₂O (2x100 mL), HCl 0.1M (100 mL) y salmuera (100 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La SPE, eluyendo con EA al 0% y 10%/Hex, proporcionó 17.3 g de un sólido incoloro. *R*_f 0.55 (EA al 40%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86-7.81 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.5, 134.2, 132.3, 123.5, 37.2, 32.9, 30.1, 27.4.

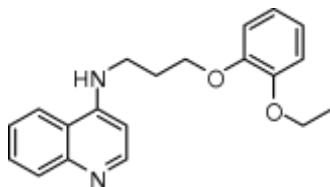
N-[4-[2-(Hexiloxi)fenoxi]butil]ftalimida Una mezcla de *N*-(4-bromobutil)ftalimida (17.3 g, 61.3 mmol), 2-(hexiloxi)fenol (14.9 g, 61 mmol) y K₂CO₃ (9.5 g, 69 mmol) en 80 mL de DMF se calentó a 80°C durante 20 horas. Luego, la mezcla se enfrió, se dividió entre EA al 40%/Hex (3x300 mL) y HCl 0.25M (340 mL), H₂O, HCl 0.1M y salmuera (150 mL cada uno), se secó sobre MgSO₄, se concentró, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice con EA al 40%/Hex y se concentró para proporcionar 25.7 g de un sólido de color amarillo pálido.

4-[2-(Hexiloxi)fenoxi]butan-1-amina La *N*-[4-[2-(hexiloxi)-fenoxi]butil]ftalimida cruda se tomó en 400 mL de IPA y se agregó monohidrato de hidrazina (4.40 mL, 91mmol). La mezcla calentó a 80°C durante 12 horas. Luego, la mezcla de enfrió, dando por resultado la precipitación. El Et₂O (400 mL) se agregó y la mezcla heterogénea se agitó

vigorosamente. El producto precipitado se retiró por medio de la filtración a través de celite y el producto precipitado se lavó con Et₂O (4x150 mL). Los componentes volátiles se evaporaron para dejar 14.2 g de un sólido incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88-6.83 (m, 4H), 3.98 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.96 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.77 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.17 (s amplio, 2H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

N-[4-[2-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinolin-4-amina La 4-[2-(hexiloxi)fenoxi]butan-1-amina cruda (14.2 g, 53.6 mmol) se tomó en 400 mL de 1-pentanol y se retiraron 100 mL por medio de la destilación. La mezcla se enfrió debajo del punto de ebullición y se agregó tripropilamina (15 mL, 78.7 mmol) y 4-cloroquinolina (8.75 g, 53.7 mmol). El calentamiento a reflujo se reasumió durante 18 horas. Luego, la mezcla se concentró por medio de la destilación. La SPE, lavando con EA al 50%/Hex y luego eluyendo con MeOH al 10%/DCM, proporcionó un aceite de color café después de la concentración. El aceite se tomó en DCM y se lavó con Na₂CO₃ al 5%, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de la FC (EA al 60%/Hex + TEA al 2%), la evaporación de solventes de las fracciones de producto y luego la evaporación de MeOH y el secado proporcionaron 3.7 g del producto como un sólido incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.53 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 7.95 (dd, ¹H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.74 (m, ¹H), 7.59 (ddd, ¹H, J=1.1, 7.0, 8.1 Hz), 7.33 (m, ¹H), 6.97-6.88 (m, 4H), 6.43 (d, ¹H, J=5.2 Hz), 5.63 (t, ¹H, NH), 4.11 (t, ¹H), 4.00 (t, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 4H), 0.80 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 151.3, 150.0, 149.5, 148.8, 148.8, 148.8, 130.1, 129.1, 124.6, 121.8, 121.1, 119.8, 119.1, 114.4, 113.7, 98.8, 69.2, 69.2, 42.8, 31.7, 29.4, 26.8, 25.9, 25.8, 22.8, 14.1.

Ejemplo 24: *N*-[3-(2-Etoxifenoxi)propil]quinolin-4-amina



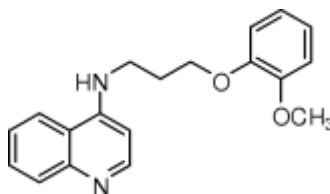
La *N*-[3-(2-etoxifenoxi)propil]quinolin-4-amina (217 mg) se preparó siguiendo el método para la preparación de la *N*-[3-[4-(hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina, iniciando a partir de 2-etoxifenol (1.5 g) y *N*-(3-bromopropil)ftalimida (2.91 g).

N-[3-(2-Etoxifenoxi)propil]ftalimida (2.57 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 y 7.75 (m, 4H, AA'BB'), 6.95-6.80 (m, 4H), 4.1-4.0 (m, 4H), 3.9 (t, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.4 (t, 3H).

3-(2-Etoxifenoxi)propan-1-amina (0.76 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.9 (m, 4H), 4.1-4.0 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.5 (s amplio, 2H, NH₂), 1.4 (t, 3H).

N-[3-(2-Etoxifenoxi)propil]quinolin-4-amina: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.8 (s amplio, ¹H, NH), 8.5 (m, ¹H), 8.4 (m, ¹H), 8.2 (d, ¹H), 7.7 (m, ¹H), 7.5 (m, ¹H), 7.0-6.8 (m, 4H), 6.6 (d, ¹H), 4.2 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.8 (q, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.4 (t, 3H).

Ejemplo 25: *N*-[3-(2-Metoxifenoxi)propil]quinolin-4-amina

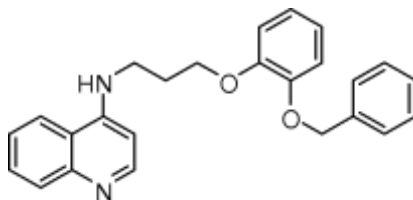


La 3-(2-metoxifenoxi)propan-1-amina se preparó siguiendo el método para la preparación de la 3-[4-(Hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina, iniciando con 2-metoxifenol (1.5 g) y *N*-(3-bromopropil)ftalimida (3.2 g). *N*-[3-(2-Metoxifenoxi)propil]ftalimida (3.19 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.8 y 7.7 (m, 4H, AA'BB'), 6.9-6.8 (m, 4H), 4.1 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 2.2 (m, 2H).

3-(2-Metoxifenoxi)propan-1-amina (770 mg): ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.9-6.8 (m, 4H), 4.1 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.5 (s amplio, 2H, NH₂).

N-[3-(2-Metoxifenoxi)propil]quinolin-4-amina Una mezcla de 3-(2-metoxifenoxi)propan-1-amina (770 mg, 3.95 mmol), 4-cloroquinolina (777 mg, 4.77 mmol), 0.15 mL de NMP y 2 mL de TEA se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 5 días. Luego, la mezcla de enfrió y se concentró *in vacuo*. La purificación por medio de la TLC preparativa (MeOH al 5%/DCM) proporcionó el producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.4 (d, ¹H), 8.2 (d, ¹H), 8.1 (d, ¹H), 7.7 (m, ¹H), 7.4 (m, ¹H), 7.1 (s amplio, ¹H, NH), 7.0-6.9 (m, 4H), 6.5 (d, ¹H), 4.3 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 2.3 (m, 2H).

Ejemplo 26: *N*-{3-[2-(Benciloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina



5

10 La *N*-{3-[2-(benciloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina se preparó siguiendo el método para la preparación de la *N*-{3-[4-(hexiloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina, iniciando con 2-(Benciloxi)fenol (2.0 g) y *N*-(3-bromopropil)ftalimida (2.68 g).

15

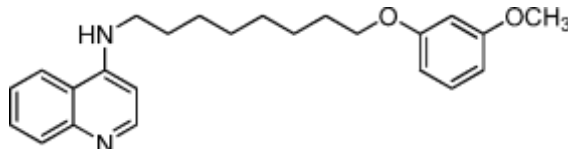
N-{3-[2-(Benciloxi)fenoxi]propil}ftalimida (3.6 g): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.8 y 7.7 (m, 4H, AA'BB'), 7.5-7.3 (m, 4H), 7.0-6.8 (m, 5H), 5.1 (s, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 2.2 (m, 2H).

3-[2-(Benciloxi)fenoxi]propan-1-amina (1.92 g): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.5-7.3 (m, 5H), 6.9-6.8 (m, 4H), 5.1 (s, 2H), 4.1 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.0 (m, 2H).

20

N-{3-[2-(Benciloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.5 (d, ^1H), 7.9 (d, ^1H), 7.8 (d, ^1H), 7.5 (m, ^1H), 7.4-7.2 (m, 6H), 7.0-6.9 (m, 4H), 6.4 (d, ^1H), 6.0 (s, ^1H , NH), 5.1 (s, 2H), 4.2 (t, 2H), 3.6 (m, 2H), 2.3 (m, 2H).

Ejemplo 27: *N*-[8-(3-Metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina



25

30 El 1-(8-bromooctiloxi)-3-metoxibenceno (1.28 g) se preparó por medio del mismo método utilizado para el 1-(8-bromooctiloxi)-3-metilbenceno utilizando el 3-metoxifenol (638 mg, 5.14 mmol), 1,8-dibromooctano (14.3 g, 53 mmol) y K_2CO_3 (852 mg, 6.17 mmol) en 14 mL de NMP y 7 mL de DME se calentó durante 24 horas. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.2 (m, ^1H), 6.46 (m, 3H), 3.9 (t, 2H), 3.4 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.6-1.2 (m, 8H).

35

El 1-(8-yodooctiloxi)-3-metoxibenceno (1.47 g) se preparó a partir del 1-(8-bromooctiloxi)-3-metoxibenceno (1.28 g, 6.78 mmol) y yoduro de sodio (601 mg) en 50 mL de acetona siguiendo el método utilizado en la preparación de la 10-(hexiloxi)decan-1-amina.

40

La *N*-[8-(3-metoxifenoxi)octil]ftalimida (1.0 g) se preparó a partir del 1-(8-yodooctiloxi)-3-metoxibenceno (1.47 g, 4.06 mmol) y ftalimida de potasio (1.13 g) en 50 mL de DMF a 60-80°C durante 12 horas siguiendo el método para la *N*-[8-(hexiloxi)octil]ftalimida. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.2 (m, ^1H), 6.7-6.5 (m, 3H), 3.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 8H).

45

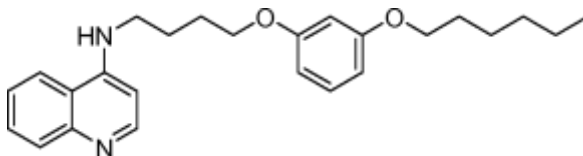
La 8-(3-metoxifenoxi)octan-1-amina (438 mg, 1.74 mmol) se preparó a partir de la *N*-[8-(3-metoxifenoxi)octil]ftalimida (1.0 g, 2.6 mmol) utilizando monohidrato de hidrazina (0.20 mL) en EtOH (50 mL) siguiendo el método para la [3-(hexiloxi)fenil]metanamina. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.1 (m, ^1H), 6.5-6.4 (m, 3H), 3.9 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 2.7 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 10H).

50

La *N*-[8-(3-metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina (200 mg) se preparó a partir de la 8-(3-metoxifenoxi)octan-1-amina (438 mg, 1.74 mmol), 4-cloroquinolina (572 mg), TEA (2 mL) y NMP (0.2 mL) siguiendo el método para *N*-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.5 (d, ^1H), 8.0 (d, ^1H), 7.75 (d, ^1H), 7.6 (m, ^1H), 7.4 (m, ^1H), 7.15 (m, ^1H), 6.5-6.4 (m, 4H), 5.1 (s, ^1H , NH), 3.9 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 8H).

Ejemplo 28: *N*-[4-[3-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinolin-4-amina

55



60

65 1-(4-Bromobutoxi)-3-(hexiloxi)benceno Una mezcla de 3-(hexiloxi)fenol (1.21 g, 6.26 mmol), 1,4-dibromobutano (7.00 mL, 59 mmol) y K_2CO_3 (950 mg, 6.88 mmol) en 14 mL de NMP/1,2-dimetoxietano 1:1 se calentó a reflujo moderado durante 40 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre DCM y HCl 1M. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo* con calentamiento para retirar el dibromuro en exceso. El residuo se separó por medio de la SPE, lavando con Hex y luego eluyendo el producto con EA al 5%/Hex para proporcionar el 1-(4-bromobutoxi)-3-(hexiloxi)benceno (1.42 g).

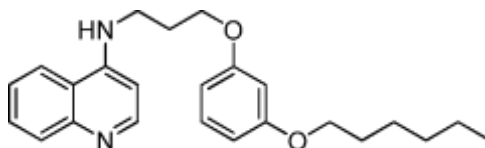
Rf 0.40 (EA al 5%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15 (m, ^1H), 6.51-6.43 (m, 3H), 3.99-3.90 (m, 4H), 3.48 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.50-1.29 (m, 6H), 0.92 (m, 3H).

N-[4-[3-(Hexiloxi)fenoxi]butil]ftalimida El 1-(4- bromobutoxi)-3-(hexiloxi)benceno (1.40 g, 4.26 mmol), ftalimida de potasio (1.18 g, 6.38 mmol) y DMF (5 mL) se mezclaron a temperatura ambiente hasta que el bromuro se consumió, como se observó por medio de la TLC de una alícuota. La mezcla se dividió entre EA y H_2O y salmuera y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La SPE (EA al 15%/Hex) proporcionó 1.60 g del producto. Rf 0.40 (EA al 20%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83 y 7.70 (m, 4H, AA'BB'), 7.12 (m, ^1H), 6.48-6.42 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 4H), 3.76 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 1.92-1.70 (m, 6H), 1.49-1.25 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

4-[3-(Hexiloxi)fenoxi]butan-1-amina Una mezcla de la *N*-[4-[3-(hexiloxi)fenoxi]butil]ftalimida (1.60 g, 4.05 mmol), monohidrato de hidrazina (0.30 mL, 6.3 mmol) y 15 mL de EtOH se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y K_2CO_3 al 5% y salmuera, y las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La SPE, lavando con MeOH al 5%/DCM y eluyendo con MeOH al 10%/DCM + TEA al 2%, proporcionó 1.05 g de la amina como un sólido incoloro. ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ 7.01 (t, ^1H , $J=7.8$ Hz), 6.37-6.32 (m, 3H), 3.83-3.76 (m, 4H), 2.66 (t, 2H), 1.74-1.50 (m, 6H), 1.34-1.17 (m, 6H), 0.77 (m, 3H).

N-[4-[3-(Hexiloxi)fenoxi]butil]quinolin-4-amina Una mezcla de la 4-[3-(hexiloxi)fenoxi]butan-1-amina (300 mg, 1.20 mmol), 4-cloroquinolina (283 mg, 1.74 mmol), DIEA (0.50 mL, 2.87 mmol) y 1.5 mL de IPA se selló en un tubo de vidrio de pared reforzada y se mezcló a 180°C durante 3 días. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 3%/DCM y eluyendo con MeOH al 10%/DCM, proporcionó 293 mg del producto como un sólido. Rf 0.26 (MeOH al 10%/DCM); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.52 (d, 1, $J=5.2$ Hz), 7.97 (d, 1, $J=8.4$ Hz), 7.72 (d, 1, $J=8.4$ Hz), 7.61 (m, ^1H), 7.37 (m, ^1H), 7.17 (t, 1, $J=8$ Hz), 6.53-6.47 (m, 3), 6.42 (d, 1, $J=5.5$ Hz), 5.35 (s amplio, ^1H , NH), 4.03 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.96-1.95 (m, 4), 1.75 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 6), 0.89 (m, 3).

Ejemplo 29: *N*-[3-[3-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina



3-(Hexiloxi)fenol Una mezcla de resorcinol (7.1 g), K_2CO_3 (1.13 g) y 1-bromohexano (1.0 mL) en 60 mL de NMP se hizo reaccionar a $50-60^\circ\text{C}$ durante 20 horas con la ayuda de agitación mecánica. Luego, la mezcla se enfrió y la mayoría de los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x250 mL) y H_2O , Na_2CO_3 al 5% (2x), H_2O , HCl 0.1M y salmuera (200 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La SPE (EA al 5%/Hex) proporcionó 1.29 g de 3-(hexiloxi)fenol. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.10 (m, ^1H), 6.48 (m, ^1H), 6.42-6.38 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 1.75 (m, 2H), 1.48-1.31 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

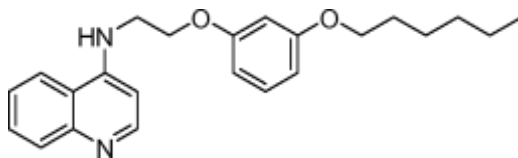
N-[3-[3-(Hexiloxi)fenoxi]propil]ftalimida Una mezcla de 3-(hexiloxi)fenol (9.8 g), K_2CO_3 (9.8 g) y *N*-(3- bromopropil)ftalimida (15.5 g) en 150 mL de 2-butanona se calentó a reflujo durante 24 horas con la ayuda de agitación mecánica. Luego, la mezcla se enfrió y la mayoría de los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x250 mL) y H_2O neutralizado utilizando H_3PO_4 , HCl 0.1M, H_2O y salmuera (200 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para proporcionar 7.58 g del producto. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 y 7.68 (m, 4H, AA'BB'), 7.09 (t, ^1H , $J=8.2$ Hz), 6.45 (ddd, ^1H , $J=1.0, 2.5, 8.4$ Hz), 6.39-6.32 (m, 2H), 3.99 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.91-3.83 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 6H), 0.90 (m, 3H).

3-[3-(Hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina La *N*-[3-[3-(hexiloxi)fenoxi]propil]ftalimida cruda (1.20 g) se disolvió en 50 mL de EtOH y se agregó monohidrato de hidrazina (0.22 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y luego la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 48 horas. El sólido se disgregó, se diluyó con 50 mL de éter y se agitó durante 1 hora. El producto precipitado se filtró y se lavó con MeOH al 50%/éter (2x40 mL). Los productos filtrados combinados se concentraron. El líquido se tomó en 100 mL de DCM y se lavó con NaOH 1N y H_2O (10 mL cada uno). La fase orgánica se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 1%/DCM y luego eluyendo con MeOH al 7%/DCM + NH_4OH al 2%, proporcionó el producto. Las fracciones concentradas parcialmente se lavaron con 20 mL de H_2O , la fase de agua se extrajo con 40 mL de DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 763 mg de un líquido de color ámbar ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.13 (m, ^1H), 6.49-6.43 (m, 3H), 4.00 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 3.90 (t, 2H), 2.89 (t, 2H, $J=6.7$ Hz), 1.96-1.84 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

N-[3-[3-(Hexiloxi)fenoxi]propil]quinolin-4-amina Una mezcla de 3-[3-(hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina (763 mg, 3.04 mmol), 4-cloroquinolina (746 mg, 4.58 mmol), DIEA (1.0 mL, 5.74 mmol) y 0.1 mL de DMF se selló en un tubo de vidrio de pared reforzada y se calentó a 130°C durante 4 días. La mezcla se enfrió. La SPE, lavando con EA al 50%/Hex y eluyendo con MeOH al 10%/DCM, proporcionó el producto contaminado por material de ninhidrina (+). La FC (MeOH del 8% al 9%/DCM) dio por resultado la purificación parcial. La SPE (EA al 60%/Hex + TEA al 1%) proporcionó 389 mg del producto

como un aceite que se solidificó con el reposo. R_f 0.25 (MeOH al 10%/DCM); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.52 (d, ^1H , $J=5.2$ Hz), 7.96 (dd, ^1H , $J=0.8$, 8.4 Hz), 7.77 (dd, ^1H , $J=1.0$, 8.4 Hz), 7.61 (ddd, ^1H , $J=1.5$, 6.9, 8.4 Hz), 7.40 (ddd, ^1H , $J=1.2$, 6.9, 8.4 Hz), 7.17 (m, ^1H), 6.53-6.48 (m, 3), 6.42 (d, ^1H , $J=5.4$ Hz), 5.74 (s amplio, ^1H , NH), 4.14 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 6), 0.89 (m, 3).

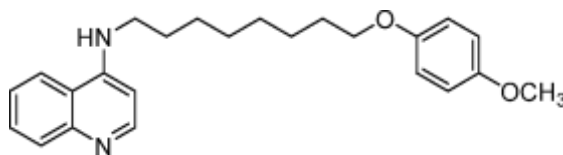
Ejemplo 30: *N*-[2-[3-(Hexiloxi)fenoxi]etil]quinolin-4-amina



El 3-(hexiloxi)fenol (2.5 g), *N*-(2-bromoetil)ftalimida (3.27 g) y K_2CO_3 (1.95 g) en acetona (50 mL) a reflujo y el tratamiento subsecuente con monohidrato de hidrazina (3.5 mL) en EtOH (24 mL) a reflujo proporcionaron 226 mg de *N*-[2-[3-(hexiloxi)fenoxi]etil]quinolin-4-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.10 (m, ^1H), 6.55-6.40 (m, 3H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.00 (s amplio, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 6H), 0.90 (m, 3H).

N-[2-[3-(Hexiloxi)fenoxi]etil]quinolin-4-amina Una mezcla de 2-[3-(hexiloxi)fenoxi]etan-1-amina (226 mg, 0.95 mmol), 4-cloroquinolina (233 mg, 1.43 mmol), DIEA (1.0 mL, 5.74 mmol) y 0.15 mL de DMF se selló en un tubo de vidrio de pared reforzada y se agitó a 140°C y se mezcló durante 5 días. La mezcla enfriada se concentró y se separó por medio de la FC (MeOH al 7%/DCM) para proporcionar 150 mg del producto como un sólido de color rosa. R_f 0.32 (MeOH al 10%/DCM); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.50 (d, ^1H , $J=5.5$ Hz), 7.99 (d, ^1H , $J=8.2$ Hz), 7.93 (d, ^1H , $J=8.1$ Hz), 7.62 (m, ^1H), 7.42 (m, ^1H), 7.16 (m, ^1H), 6.54-6.47 (m, 4), 6.21 (s amplio, ^1H , NH), 4.28 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 3.92 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.48-1.24 (m, 6), 0.88 (t, 3, $J=6.7$ Hz).

Ejemplo 31: *N*-[8-(4-Metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina



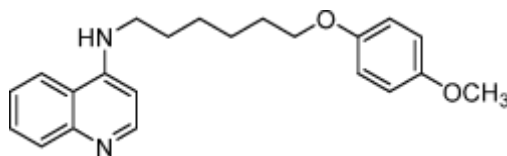
1-(8-Bromooctiloxi)-4-metoxibenceno Una mezcla de 4-metoxifenol (5.08 g, 41.0 mmol) y K_2CO_3 (6.12 g, 44.3 mmol) en 40 mL de DMF se agitó durante 1.25 horas. Luego, se agregó una mezcla de 1,8-dibromooctano (86.0 g, 316 mmol) en 40 mL de DMF. La mezcla se agitó durante 24 horas y luego se dejó reposar durante 6 días. La mezcla se dividió entre EA/Hex 1:1 y H_2O (3x), HCl 0.1M y salmuera, y las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo en EA al 10%/Hex se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y luego la mayoría de los solventes se evaporaron. La destilación al vacío se realizó para retirar la mayoría del dibromuro en exceso y el residuo del recipiente consistió de un sólido casi incoloro y una pequeña cantidad de líquido. El recipiente se enjuagó dos veces con Hex y el sólido se secó *in vacuo*. R_f 0.42 (EA al 10%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.82 (s, 4H), 3.89 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.40 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.48-1.33 (m, 8H).

N-[8-(4-Metoxifenoxi)octil]ftalimida Una mezcla del 1-(8-bromooctiloxi)-4-metoxibenceno crudo y ftalimida de potasio (7.59 g, 41.0 mmol) en 60 mL de NMP se agitó a temperatura ambiente hasta que el bromuro se consumió, como se mostró por medio del análisis de TLC de una alícuota. Luego, se agregaron 30 mL de H_2O y mucho del material volátil se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EA/Hex 1:1 y H_2O y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 14.88 g de un sólido incoloro. R_f 0.11 (EA al 10%/Hex). 8-(4-Metoxifenoxi)octan-1-amina El monohidrato de hidrazina (4.00 mL, 84 mmol) se agregó a una mezcla de *N*-[8-(4-metoxifenoxi)octil]ftalimida (14.8 g, 38.8 mmol) y 125 mL de EtOH desnaturalizado utilizando agitación mecánica. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas, tiempo durante el cual se formó un producto precipitado incoloro. La mezcla se concentró por medio de la evaporación y el residuo se dividió entre acetato de isopropilo (300, 2x125 mL) y Na_2CO_3 al 5% (200, 3x100 mL) y salmuera (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 8.63 g de un sólido de color blanco después del secado *in vacuo*. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.79 (s, 4H), 4.66 (s, 3H), 3.86 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.72 (s, 3H), 2.72 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 1.71 (m, 2H), 1.55-1.33 (m, 10H).

N-[8-(4-Metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina La 8-(4-metoxifenoxi)octan-1-amina (4.60 g, 18.3 mmol) se tomó en 100 mL de 1-pentanol y 30 mL de material volátil se retiraron por medio de la destilación. La mezcla se enfrió debajo del punto de ebullición y se agregó tripropilamina (7.00 mL, 36.7 mmol) y 4-cloroquinolina (3.28 g, 20.1 mmol). El calentamiento a reflujo se reasumió. Después de 26.25 horas, la mezcla se enfrió y se agregaron 20 mL de NaOH 1N. El material volátil se retiró por medio de la evaporación. La mezcla se diluyó con DCM (350 mL) y se lavó con Na_2CO_3 al 5% (50 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 50%/Hex y luego eluyendo con EA al 50%/Hex +

TEA al 2%, proporcionó fracciones de producto que se combinaron y se concentraron. El residuo se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5%. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se trituró con Et₂O al 20%/Hex helado y se secó *in vacuo*. El sólido tuvo un punto de fusión de 141.0-144.0°C. El sólido se disolvió en butanona caliente mínima y luego la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después del enfriamiento rápido en un baño de hielo durante 2 horas, el producto precipitado se recolectó y se lavó con butanona helada para proporcionar 3.98 g de un sólido de color canela. R_f 0.23 (MeOH al 5%/DCM + TEA al 2%); p.f. 143.0-145.5°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (d, ¹H, J=5.1 Hz), 7.98 (dd, ¹H, J=0.7, 8.5 Hz), 7.72 (m, ¹H), 7.62 (m, ¹H), 7.42 (m, ¹H), 6.85-6.80 (m, 4H, AA'BB'), 6.42 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 4.97 (s amplio, ¹H, NH), 3.90 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 153.9, 153.5, 151.3, 149.8, 148.7, 130.3, 129.1, 124.8, 119.3, 118.9, 115.6, 114.8, 99.0, 68.8, 56.0, 43.4, 29.6, 29.5, 29.5, 29.2, 27.3, 26.2.

Ejemplo 32: *N*-[6-(4-Metoxifenoxi)hexil]quinolin-4-amina



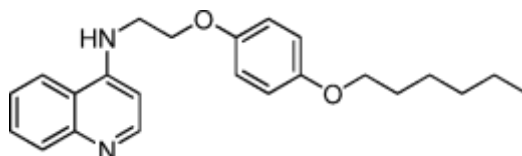
1-(6-Bromohexiloxi)-4-metoxibenceno Una mezcla de 1,6- dibromohexano (2.4 mL, 15.7 mmol), 4-metoxifenol (243 mg, 1.96 mmol) y K₂CO₃ (550 mg, 3.99 mmol) en 4 mL de DMF y 3 mL de DME se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, 4 horas a 80°C y 64 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con H₂O, Na₂CO₃ al 5%, H₂O, HCl 0.1M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró. La SPE, lavando con Hex y luego eluyendo con EA al 15%/Hex, proporcionó 623 mg del producto como un sólido incoloro. R_f 0.29 (EA al 5%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.82 (s, 4H, AA'BB'), 3.90 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.41 (m, 2H, AB), 1.88 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 4H).

1-(6-Azidohexiloxi)-4-metoxibenceno Una mezcla del 1-(6- bromohexiloxi)-4-metoxibenceno (623 mg, 2.17 mmol) y azida de sodio (210 mg, 3.23 mmol) en 5 mL de DMF se agitó a temperatura durante 48 horas. Luego, la mezcla se diluyó con EA y se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar 500 mg de un sólido oleoso. R_f 0.50 (Et₂O al 5%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.82 (s, 4H, AA'BB'), 3.89 (t, 2H, J=6.5 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.25 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.76 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.55- 1.36 (m, 4H).

6-(4-Metoxifenoxi)hexan-1-amina Una mezcla del 1-(6- azidohexiloxi)-4-metoxibenceno (500 mg) y 65 mg de Pd al 5%-C en 25 mL de MeOH se agitó bajo un manto de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se cubrió con un manto de argón y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El producto filtrado se concentró para proporcionar 448 mg de un aceite. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.77 (s, 4H, AA'BB'), 3.84 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.64 y 2.56 (m, 2H, AB), 1.71 (m, 2H), 1.51-1.31 (m, 6H).

N-[6-(4-Metoxifenoxi)hexil]quinolin-4-amina Cuatro mL de piridina se evaporaron de 6-(4-metoxifenoxi)hexan-1-amina (448 mg, 2.01 mmol). Luego, una mezcla de la amina, 4- cloroquinolina (424 mg, 2.60 mmol), DIEA (0.80 mL, 4.59 mmol) y 1.5 mL de NMP se calentó a 160°C en un tubo sellado durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La FC (EA al 50%/Hex + TEA al 2%) proporcionó un aceite que contenía NMP residual, como se observó por medio de la NMR. La dilución con EtOH y la evaporación bajo alto vacío se repitieron hasta que la NMP no fue detectable por medio de la NMR. R_f 0.12 (EA al 50%/Hex + TEA al 2%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.52 (d, ¹H, J=5.2 Hz), 7.96 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.74 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.59 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 7.37 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.2 Hz), 6.82-6.80 (m, 4H), 6.39 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 5.20 (m, ¹H, NH), 3.89 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 4H), 1.52-1.49 (m, 4H).

Ejemplo 33: *N*-[2-[4-(Hexiloxi)fenoxi]etil]quinolin-4-amina



El 4-(hexiloxi)fenol se preparó por medio de métodos similares a aquel utilizado para la preparación del 3- (hexiloxi)fenol. El 4-(benciloxi)fenol (11.45 g), K₂CO₃ (8.68 g), 1-bromohexano (10.4 mL) y DMF (50 mL) a 80-100°C proporcionaron el 1-(benciloxi)-4-(hexiloxi)benceno (12.97g). R_f 0.68 (EA al 20%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.44-7.28 (m, 5H), 6.91-6.76 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 3.89 (t, 2H, J=6.6Hz), 1.74 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

4-(Hexiloxi)fenol Una mezcla de 1-(benciloxi)-4- (hexiloxi)benceno (12.97 g) y Pd al 5%/C (1.2 g) en 200 mL de MeOH/EA 1:1 se agitó bajo hidrógeno durante 16 horas. El material de partida se consumió, como se observa por medio del análisis

de TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, los solventes se intercambiaron a EA al 12%/Hex y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para proporcionar 8.84 g de 4-(hexiloxi)fenol. *R_f* 0.21 (EA al 10%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.80-6.72 (m, 4H), 3.88 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 6H), 0.91-0.86 (m, 3H).

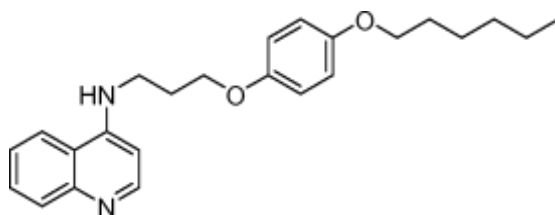
2-[4-(Hexiloxi)fenoxi]etanol Una mezcla de 4-(hexiloxi)fenol (11.0 g, 56.7 mmol), carbonato de etileno (7.5 g, 85 mmol) y K₂CO₃ (11.7 g, 85 mmol) en 60 mL de DMF se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla se dividió entre EA y H₂O, HCl 0.1M, H₂O y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 10%/Hex (lo cual proporcionó 5.8 g de fenol de partida recuperado) y eluyendo con EA al 37%/Hex, proporcionó el producto como un sólido incoloro. El material de partida recuperado se trató nuevamente con los reactivos. El producto combinado generado fue 11.4 g de un sólido incoloro. *R_f* 0.20 (EA al 20%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.83-6.81 (m, 4H, AA'BB'), 4.03 y 3.93 (m, 4H, A₂B₂), 3.90 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 153.9, 152.9, 115.8, 115.7, 70.2, 68.9, 61.8, 31.8, 29.6, 25.9, 22.8, 14.2. La 2-[4-(hexiloxi)fenoxi]etanamina se preparó por medio del método para la preparación de la [3-(hexiloxi)fenil]metanamina. El 2-[4-(hexiloxi)fenoxi]etanol (11.4 g), cloruro de metanosulfonilo (5.60 mL), TEA (11.0 mL) y DCM (150 mL) a 0°C proporcionaron el metanosulfonato de 2-[4-(hexiloxi)fenoxi]etilo (13.9 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85-6.81 (m, 4H, AA'BB'), 4.54 y 4.19 (m, 4H, A₂B₂), 3.90 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.08 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 154.3, 152.2, 116.0, 115.8, 68.9, 68.4, 66.9, 38.0, 31.8, 29.5, 25.9, 22.8, 14.2.

El metanosulfonato de 2-[4-(hexiloxi)fenoxi]etilo (13.9 g), ftalimida de potasio (8.57 g) y DMF (40 mL) a 60°C proporcionaron la *N*-{2-[4-(hexiloxi)fenoxi]etil}ftalimida (11.58 g después de la recristalización de EtOH/H₂O). *R_f* 0.40 (EA al 30%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 y 7.71 (m, 4H, AA'BB'), 6.79 (m, 4H, AA'BB'), 4.18 y 4.08 (m, 4H, A₂B₂), 3.86 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.73 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 4H), 0.89 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.4, 153.9, 152.6, 134.2, 132.3, 123.5, 115.9, 115.6, 68.8, 65.7, 37.7, 31.8, 29.5, 25.9, 22.8, 14.2.

2-[4-(Hexiloxi)fenoxi]etanamina La *N*-{2-[4-(hexiloxi)fenoxi]etil}ftalimida (11.6 g), monohidrato de hidrazina (2.25 mL), IPA (125 mL) y EtOH (50 mL) a reflujo proporcionaron un sólido incoloro (7.50 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.73 (s, 4H, AA'BB'), 3.80 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.79 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.93 (t, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.41-1.21 (m, 6H), 0.85-0.80 (m, 3H).

N-{2-[4-(Hexiloxi)fenoxi]etil}quinolin-4-amina La 2-[4-(hexiloxi)fenoxi]etanamina cruda (7.40 g, 31.2 mmol) se tomó en 30 mL de DMA y luego 25 mL se evaporaron. El residuo se transfirió a un tubo sellado de pared reforzada y se agregaron 5 mL de NMP, 4-cloroquinolina (5.09 g, 31.2 mmol) y DIEA (10.8 mL, 62 mmol). La mezcla se calentó a 160°C durante 16 horas. Después del enfriamiento, la dilución de la mezcla con Na₂CO₃ al 5% dio por resultado la formación de un producto precipitado. El producto precipitado se filtró y se lavó con H₂O. El producto precipitado se recristalizó de MeOH/H₂O y luego de MeOH para proporcionar 7.50 g de un sólido incoloro. *R_f* 0.20 (MeOH al 5%/DCM); p.f. 131.5-132.0°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.58 (d, ¹H, J=5.2 Hz), 8.00 (dd, ¹H, J=0.8, 8.4 Hz), 7.79 (dd, ¹H, J=0.8, 8.4 Hz), 7.66-7.62 (m, ¹H), 7.44 (ddd, ¹H, J=1.5, 7.0, 8.5 Hz), 6.86 (m, 4H, AA'BB'), 6.49 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 5.60 (s amplio, ¹H, NH), 4.25 (t, 2H), 3.90 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.70 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 154.2, 152.6, 151.0, 149.9, 148.5, 130.0, 129.4, 125.1, 119.7, 119.1, 115.9, 115.8, 99.2, 68.9, 66.9, 42.9, 31.8, 29.5, 25.9, 22.8, 14.2.

Ejemplo 34: *N*-{3-[4-(Hexiloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina

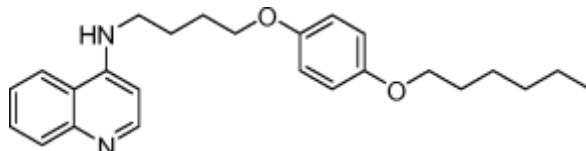


N-{3-[4-(Hexiloxi)fenoxi]propil}ftalimida Una mezcla de 4-(hexiloxi)fenol (1.04 g, 5.36 mmol), *N*-(3-bromopropil)ftalimida (1.44 g, 5.37 mmol), K₂CO₃ (1.12 g, 8.12 mmol) y 10 mL de DMF se hizo reaccionar durante 26 horas. Luego, la mezcla se diluyó con EA y se lavó con H₂O, HCl 0.1M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice utilizando EA al 20%/Hex y el producto filtrado se concentró para proporcionar 1.96 g de un sólido de color amarillo pálido. *R_f* 0.20 (EA al 15%/Hex), 0.38 de EA al 20%/Hex + DIEA al 2%; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 y 7.69 (m, 4H, AA'BB'), 6.79-6.71 (m, 4H, AA'BB'), 3.96 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.91-3.81 (m, 4H), 2.14 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

3-[4-(Hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina Una mezcla de *N*-{3-[4-(hexiloxi)fenoxi]propil}ftalimida (1.96 g) y monohidrato de hidrazina (0.40 mL, 8.24 mmol) en 40 mL de EtOH se calentó a reflujo durante 20 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron. La SPE, lavando con MeOH al 5%/DCM y luego eluyendo con MeOH al 5%/DCM + TEA al 2%, proporcionó 632 mg de un sólido incoloro. *R_f* 0.21 (MeOH al 5%/DCM + 25 DIEA); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.75 (s amplio, 4H), 3.92 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.83 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.00 (m amplio, 2H, NH₂), 2.82 (t, 2H, J=6.8 Hz), 1.87 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.43-1.23 (m, 6H), 0.83 (m, 3H).

N-{3-[4-(Hexiloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina Una mezcla de 3-[4-(hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina (476 mg, 1.90 mmol), 4-cloroquinolina (416 mg, 2.55 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.86 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 18 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 2.5%/DCM y luego eluyendo con MeOH al 7%/DCM, proporcionó 633 mg de un sólido. R_f 0.28 (MeOH al 10%/DCM); p.f. 84.5-86.0°C (de EA/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 7.95 (dd, ¹H, J=1.0, 8.5 Hz), 7.79 (m, ¹H), 7.57 (ddd, ¹H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.35 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.1 Hz), 6.82 (s amplio, 4H, AA'BB'), 6.38 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 5.97 (m, ¹H, NH), 4.03 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.86 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.47 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.47-1.25 (m, 6H), 0.88 (m, 3H).

Ejemplo 35: *N*-{4-[4-(Hexiloxi)fenoxi]butil}quinolin-4-amina



1-(4-Bromobutoxi)-4-(hexiloxi)benceno El 4-(hexiloxi)fenol (1.52 g, 7.84 mmol), 1,4-dibromobutano (7.4 mL, 62 mmol) y K₂CO₃ (1.22 g, 8.84 mmol) en 8 mL de DMF se mezcló durante 16 horas. La mezcla se dividió entre EA y HCl 0.1M y salmuera y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 1%/Hex y luego eluyendo con EA al 5%/Hex, proporcionó 2.36 g de un sólido incoloro. R_f 0.59 (EA al 15%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.80 (s amplio, 4H, AA'BB'), 3.93 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.88 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.48 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

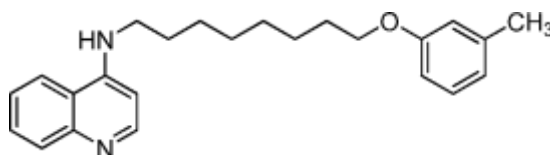
N-{4-[4-(Hexiloxi)fenoxi]butil}ftalimida El 1-(4-bromo- butoxi)-4-(hexiloxi)benceno (2.36 g, 7.17 mmol) y ftalimida de potasio (2.0 g, 10.8 mmol) en 12 mL de DMF se mezcló durante 60 horas. La mezcla se dividió entre EA y HCl 0.1M y salmuera y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 5%/Hex y luego eluyendo con EA al 15%/Hex, proporcionó 2.64 g de un sólido incoloro. R_f 0.31 (EA al 15%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83 y 7.70 (m, 4H, AA'BB'), 6.78 (s amplio, 4H, AA'BB'), 3.92 (t, 2H, J=6.1 Hz), 3.87 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.75 (t, 2H, J=7.0 Hz), 1.92-1.68 (m, 6H), 1.48-1.22 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

4-[4-(Hexiloxi)fenoxi]butan-1-amina Una mezcla de la *N*-{4-[4-(hexiloxi)fenoxi]butil}ftalimida (2.64 g, 6.68 mmol) y monohidrato de hidrazina (0.65 mL, 13.4 mmol) en 60 mL de EtOH se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió, se concentró y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La SPE, lavando con MeOH al 4%/DM y luego eluyendo con MeOH al 6%/DCM + DIEA al 2%, proporcionó fracciones que contenían producto. Esas fracciones se concentraron, se tomaron en DCM y se lavaron con Na₂CO₃ al 5%, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1.69 g de un aceite incoloro.

R_f 0.20 (MeOH al 5%/DCM + DIEA al 2%, ninhidrina (+)); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.80 (s amplio, 4H, AA'BB'), 3.93-3.85 (m, 4H), 2.75 (t, 2H, J=7 Hz), 1.87-1.26 (m, 14H), 0.89 (m, 3H).

N-{4-[4-(Hexiloxi)fenoxi]butil}quinolin-4-amina Una mezcla de la 4-[4-(hexiloxi)fenoxi]butan-1-amina (499 mg, 1.88 mmol), 4-cloroquinolina (3.999 mg, 2.45 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.86 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 18 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 2.5%/DCM y luego eluyendo con MeOH al 7%/DCM, proporcionó 633 mg de un sólido. R_f 0.25 (MeOH al 10%/DCM); p.f. 113.0-114.0°C (de EA/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.53 (d, ¹H, J=5.2 Hz), 7.95 (m, ¹H), 7.70 (d, ¹H, J=7.6 Hz), 7.58 (ddd, ¹H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.34 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.2 Hz), 6.82 (s amplio, 4H, AA'BB'), 6.40 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 5.38 (t amplio, ¹H, NH), 3.96 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.88 (t, 2H, J=6.5 Hz), 3.36 (m amplio, 2H), 1.92-1.90 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

Ejemplo 36: *N*-[8-(*m*-Toliloxi)octil]quinolin-4-amina



1-(8-Bromooctiloxi)-3-metilbenceno Una mezcla de *m*-cresol (1.00 mL, 9.54 mmol), 1,8-dibromooctano (15.0 mL, 81 mmol) y K₂CO₃ (2.6 g, 18.8 mmol) en 20 mL de NMP y 10 mL de DME se calentó a reflujo durante 66 horas. Luego, la mezcla se enfrió, se diluyó con DCM (20 mL) y se extrajo con NaOH 0.05N (150, 100 mL) y HCl 1M (100 mL). Las fases acuosas se extrajeron con DCM (20 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La SPE, lavando con Hex para recuperar el dibromuro y luego eluyendo con EA al 3%/Hex, proporcionó 1.7 g de 1-(8-bromooctiloxi)-3- metilbenceno. R_f 0.39 (EA al 5%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.15 (t, ¹H), 6.8-6.65 (m, 3H), 3.95 (t, 2H), 3.4

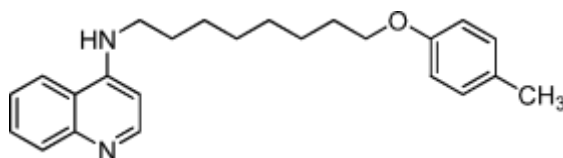
(t, 2H), 3.3(s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.5-1.2 (m, 8H).

El 1-(8-azidoociloxi)-3-metilbenceno (1.7 g) se preparó a partir de 1-(8-bromoociloxi)-3-metilbenceno (1.7 g, 5.69 mmol) y azida de sodio (740 mg, 11.4 mmol) en 50 mL de DMF siguiendo el método para la preparación de la 10-butoxidecan-1-amina.

La 8-(*m*-toliloxi)octan-1-amina (0.6 g) se preparó a partir del 1-(8-azidoociloxi)-3-metilbenceno (1.7 g) por medio del método utilizado para la preparación de la 10-butoxidecan-1-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.1 (m, ^1H), 6.6 (m, 3H), 3.9 (m, 2H), 2.7 (t, ^1H), 2.3 (m, 4H), 1.8-1.6 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 8H).

La N-[8-(*m*-toliloxi)octil]quinolin-4-amina (166 mg) se preparó a partir de la 8-(*m*-toliloxi)octan-1-amina (0.6 g), 4-cloroquinolina (840 mg), TEA (2 mL) y NMP (0.2 mL) siguiendo el método para la N-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.6 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.6 (t, ^1H), 7.4 (t, ^1H), 7.1 (t, ^1H), 6.8-6.6 (m, 3H), 6.4 (d, ^1H), 3.9 (t, 2H), 3.5 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 8H).

Ejemplo 37: N-[8-(*p*-Toliloxi)octil]quinolin-4-amina



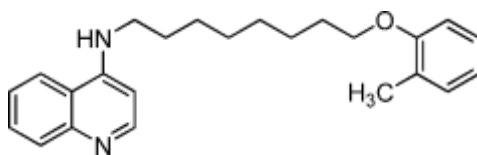
La 1-(8-bromoociloxi)-4-metilbenceno (1.9 g) se preparó por medio del mismo método utilizado para el 1-(8-bromoociloxi)-3-metilbenceno utilizando *p*-cresol (1.00 mL, 9.54 mmol), 1,8-dibromooctano (15.0 mL, 51 mmol) y K_2CO_3 (2.6 g, 18.8 mmol) en 20 mL de NMP y 10 mL de DME calentado durante 66 horas. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.0 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.5-1.2 (m, 8H).

La 1-(8-azidoociloxi)-4-metilbenceno (1.9 g) se preparó a partir del 1-(8-bromoociloxi)-4-metilbenceno (1.9 g, 6.36 mmol) y azida de sodio (830 mg, 12.7 mmol) en 50 mL de DMF siguiendo el método para la preparación del 10-butoxidecan-1-amina.

La 8-(*p*-toliloxi)octan-1-amina (0.6 g) se preparó a partir del 1-(8-azidoociloxi)-4-metilbenceno (1.9 g) por medio del método utilizado para la preparación de la 10-butoxidecan-1-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.05 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.7 (m, ^1H), 2.35 (t, ^1H), 2.3 (s, 3H), 1.8-1.2 (m, 12H).

La N-[8-(*p*-toliloxi)octil]quinolin-4-amina (161 mg) se preparó a partir de la 8-(*p*-toliloxi)octan-1-amina (0.6 g), 4-cloroquinolina (840 mg), TEA (2 mL) y NMP (0.2 mL) siguiendo el método para la N-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.5 (d, ^1H), 8.0 (d, ^1H), 7.85 (d, ^1H), 7.6 (t, ^1H), 7.4 (t, ^1H), 7.1 (m, 3H), 6.8 (m, 3H), 6.4 (d, ^1H), 3.9 (t, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 8H).

Ejemplo 38: N-[8-(*o*-Toliloxi)octil]quinolin-4-amina



La 1-(8-bromoociloxi)-2-metilbenceno (1.3 g) se preparó por medio del mismo método utilizado para el 1-(8-bromoociloxi)-3-metilbenceno utilizando *o*-cresol (696 mg, 6.44 mmol), 1,8-dibromooctano (14 g, 81 mmol) y K_2CO_3 (1.00 g, 7.25 mmol) en 12 mL de NMP y 12 mL de DME calentado durante 16 horas.

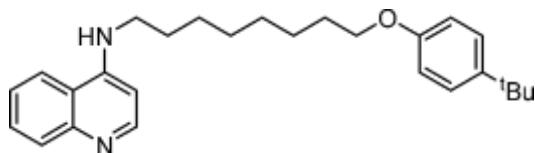
El 1-(8-yodoociloxi)-2-metilbenceno (1.3 g) se preparó a partir del 1-(8-bromoociloxi)-2-metilbenceno (1.3 g, 4.35 mmol) y yoduro de sodio (652 mg, 4.35 mmol) en 50 mL de acetona siguiendo el método utilizado en la preparación de la 10-(hexiloxi)decan-1-amina.

N-[8-(*o*-Toliloxi)octil]ftalimida (1.3 g) se preparó a partir del 1-(8-yodoociloxi)-2-metilbenceno (1.3 g) y ftalimida de potasio (1.0 g, 5.4 mmol) en 50 mL de DMF siguiendo el método para la N-[8-(hexiloxi)octil]ftalimida. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 2.2 (m, 3H), 1.9-1.6 (m, 4H), 1.6-1.25 (m, 8H).

La 8-(*o*-toliloxi)octan-1-amina (390 mg) se preparó a partir de la N-[8-(*o*-toliloxi)octil]ftalimida (1.0 g, 2.74 mmol) utilizando monohidrato de hidrazina (0.2 mL) en EtOH (50 mL) siguiendo el método para la [3-(hexiloxi)fenil]metanamina. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.1 (m, 2H), 6.9-6.75 (m, 2H), 3.9 (t, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 10H).

La *N*-[8-(*o*-toliloxi)octil]quinolin-4-amina (300 mg) se preparó a partir de la 8-(*o*-toliloxi)octan-1-amina (390 mg), 4-cloroquinolina (544 mg), TEA (2 mL) y NMP (0.2 mL) siguiendo el método para la *N*-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55 (d, ^1H), 8.0 (d, ^1H), 7.75 (d, ^1H), 7.65 (m, ^1H), 7.45 (m, ^1H), 7.15 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 6.4 (d, ^1H), 3.95 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.8 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 8H).

Ejemplo 39: *N*-[8-(4-*tert*-Butilfenoxi)octil]quinolin-4-amina



El 1-(8-bromooctiloxi)-4-*tert*-butilbenceno (900 mg) se preparó por medio del mismo método utilizado para el 1-(8-bromooctiloxi)-3-metilbenceno utilizando el 4-*tert*-butilfenol (647 mg, 4.31 mmol), 1,8-dibromooctano (11.7 g, 43 mmol) y K_2CO_3 (714 mg, 5.17 mmol) en 12 mL de NMP y 6 mL de DME se calentó durante 24 horas. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.28 y 6.82 (m, 4H, AA'BB'), 3.93 (m, 2H), 3.40 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.46-1.22 (m, 8H), 1.29 (s, 9H).

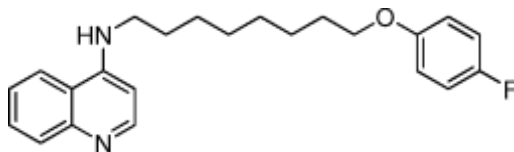
El 1-*tert*-butil-4-(8-yodooctiloxi)benceno (900 mg) se preparó a partir del 1-(8-bromooctiloxi)-4-*tert*-butilbenceno (900 mg) y yoduro de sodio (400 mg) en 50 mL de acetona siguiendo el método para la preparación de 10-(hexiloxi)decan-1-amina.

La *N*-[8-(4-*tert*-butilfenoxi)octil]ftalimida (1.3 g) se preparó a partir del 1-*tert*-butil-4-(8-yodooctiloxi)benceno (900 mg) y ftalimida de potasio (860 mg) en 50 mL de DMF siguiendo el método para la preparación de *N*-[8-(hexiloxi)octil]ftalimida. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 y 7.70 (m, 4H, AA'BB'), 7.3 y 6.8 (m, 4H, AA'BB'), 3.9 (t, 2H), 3.65 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 17H).

La 8-(4-*tert*-butilfenoxi)octan-1-amina (590 mg) se preparó a partir de la *N*-[8-(4-*tert*-butilfenoxi)octil]ftalimida (900 mg) y monohidrato de hidrazina (0.17 mL) en 50 mL de EtOH siguiendo el método para la preparación de la [3-(hexiloxi)fenil]metanamina. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.25 y 6.8010 (m, 4H, AA'BB'), 3.9 (t, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 19H).

N-[8-(4-*tert*-Butilfenoxi)octil]quinolin-4-amina Una mezcla de 8-(4-*tert*-butilfenoxi)octan-1-amina (510 mg, 1.84 mmol), 4-cloroquinolina (604 mg, 3.70 mmol), TEA (4.0 mL, 28 mmol) y 0.4 mL de NMP se calentó en un tubo de vidrio de pared reforzada a 130°C durante 4 días. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de la FC (EA al 60%/Hex + TEA al 2%) proporcionó 320 mg de un sólido. p.f. 108-110°C (de MeOH); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.4 (d, ^1H), 8.0 (d, ^1H), 7.8 (d, ^1H), 7.6 (m, ^1H), 7.4 (m, ^1H), 7.3 y 6.8 (m, 4H, AA'BB'), 6.4 (d, ^1H), 5.2 (s amplio, ^1H , NH), 3.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 8H), 1.3 (s, 9H).

Ejemplo 40: *N*-[8-(4-Fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina



El 1-(8-bromooctiloxi)-4-fluorobenceno (2.75 g) se preparó por medio del mismo método utilizado para el 1-(8-bromooctiloxi)-3-metilbenceno utilizando 4-fluorofenol (1.33 g, 12.1 mmol), 1,8-dibromooctano (20 mL, 108 mmol) y K_2CO_3 (1.77 g, 14.3 mmol) en 20 mL de NMP y 10 mL de DME calentado durante 24 horas. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.0-6.9 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 3.89 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.40 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.6-1.2 (m, 8H).

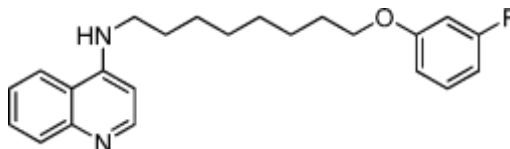
El 1-fluoro-4-(8-yodooctiloxi)benceno se preparó a partir del 1-(8-bromooctiloxi)-4-fluorobenceno (2.75 g, 9.08 mmol) y yoduro de sodio (1.63 g, 10.9 mmol) en 70 mL de acetona siguiendo el método utilizado en la preparación de la 10-(hexiloxi)decan-1-amina.

N-[8-(4-Fluorofenoxi)octil]ftalimida (2.19 g) se preparó a partir del 1-fluoro-4-(8-yodooctiloxi)benceno y ftalimida de potasio (2.52 g, 13.6 mmol) en 50 mL de DMF a 60-80°C durante 12 horas siguiendo el método para la *N*-[8-(hexiloxi)octil]ftalimida. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 1.8-1.6 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 8H).

La 8-(4-fluorofenoxi)octan-1-amina (657 mg, 2.75 mmol) se preparó a partir de la *N*-[8-(4-fluorofenoxi)octil]ftalimida (2.19 g, 5.94 mmol) utilizando monohidrato de hidrazina (0.43 mL) en EtOH (50 mL) siguiendo el método para la [3-(hexiloxi)fenil]metanamina. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.0-6.8 (m, 4H), 3.9 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.6-1.3 (m, 10H).

La *N*-[8-(4-fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina se preparó a partir de la 8-(4-fluorofenoxi)octan-1-amina (657 mg, 2.75 mmol), 4-cloroquinolina (676 mg), TEA (2 mL) y NMP (0.2 mL) a 130°C en un tubo sellado durante 5 días siguiendo el método para la *N*-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.5 (d, ¹H), 8.0 (d, ¹H), 7.9 (d, ¹H), 7.65 (m, ¹H), 7.4 (m, ¹H), 7.1-6.8 (m, 4H), 6.4 (d, ¹H), 5.6 (s amplio, ¹H, NH), 4.0 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.2 (m, 10H).

Ejemplo 41: *N*-[8-(3-Fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina



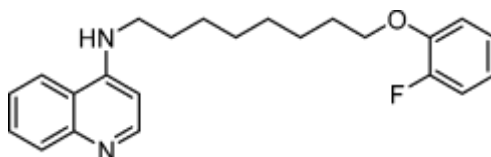
El 1-(8-bromooctiloxi)-3-fluorobenceno (2.06 g) se preparó por medio del mismo método utilizado para el 1-(8-bromooctiloxi)-3-metilbenceno utilizando 3-fluorofenol (1.60 g, 14.3 mmol), 1,8-dibromooctano (25 mL, 135 mmol) y K₂CO₃ (2.56 g, 18.5 mmol) en 25 mL de NMP y 12 mL de DME se calentó durante 24 horas. *R*_f 0.42 (EA al 5%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.2 (m, ¹H), 6.7-6.6 (m, 3H), 3.9 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.6-1.2 (m, 8H).

El 1-fluoro-3-(8-yodooctiloxi)benceno se preparó a partir del 1-(8-bromooctiloxi)-3-fluorobenceno (2.06 g, 6.78 mmol) y yoduro de sodio (1.22 g, 8.13 mmol) en 60 mL de acetona siguiendo el método utilizado en la preparación de la 10-(hexiloxi)decan-1-amina. La *N*-[8-(3-fluorofenoxi)octil]ftalimida (1.85 g) se preparó a partir del 1-fluoro-3-(8-yodooctiloxi)benceno y ftalimida de potasio (1.9 g, 10.3 mmol) en 50 mL de DMF a 60-80°C durante 12 horas siguiendo el método para la *N*-[8-(hexiloxi)octil]ftalimida. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.2 (m, ¹H), 6.7-6.5 (m, 3H), 3.9 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 1.8-1.6 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 8H).

La 8-(3-fluorofenoxi)octan-1-amina (874 mg, 3.66 mmol) se preparó a partir de la *N*-[8-(3-fluorofenoxi)octil]ftalimida (1.85 g, 5.01 mmol) utilizando el monohidrato de hidrazina (0.36 mL) en EtOH (50 mL) siguiendo el método para la [3-(hexiloxi)fenil]metanamina. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.25 (m, ¹H), 6.8-6.6 (m, 3H), 3.9 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.3 (m, 10H).

La *N*-[8-(3-fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina se preparó a partir de la 8-(3-fluorofenoxi)octan-1-amina (874 mg, 3.66 mmol), 4-cloroquinolina (900 mg), TEA (2 mL) y NMP (1 mL) a 130°C en un tubo sellado durante 5 días siguiendo el método para *N*-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.5 (d, ¹H), 8.0 (d, ¹H), 7.85 (d, ¹H), 7.65 (m, ¹H), 7.4 (m, ¹H), 7.15 (m, ¹H), 6.7-6.5 (m, 3H), 6.5 (d, ¹H), 5.6 (s amplio, ¹H, NH), 3.9 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.8 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 8H).

Ejemplo 42: *N*-[8-(2-Fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina



El 1-(8-bromooctiloxi)-2-fluorobenceno (2.97 g) se preparó por medio del mismo método utilizado para el 1-(8-bromooctiloxi)-3-metilbenceno utilizando 2-fluorofenol (1.69 g, 15.1 mmol), 1,8-dibromooctano (38.3 g, 141 mmol) y K₂CO₃ (2.76 g, 20 mmol) en 25 mL de NMP y 20 mL de DME calentado durante 24 horas. *R*_f 0.33 (EA al 5%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.10-6.83 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 3.38 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.91-1.76 (m, 4H), 1.47-1.32 (m, 8H).

El 1-fluoro-2-(8-yodooctiloxi)benceno (3.43 g) se preparó a partir de 1-(8-bromooctiloxi)-2-fluorobenceno (2.97 g, 9.80 mmol) y yoduro de sodio (1.76 g, 11.7 mmol) en 70 mL de acetona siguiendo el método utilizado en la preparación de la 10-(hexiloxi)decan-1-amina.

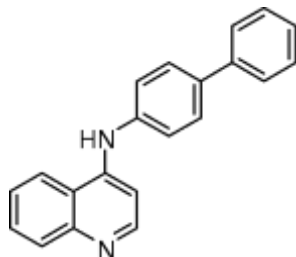
La *N*-[8-(2-fluorofenoxi)octil]ftalimida (2.84 g) se preparó a partir del 1-fluoro-2-(8-yodooctiloxi)benceno (3.43 g) y ftalimida de potasio (2.72 g, 14.7 mmol) en DMF a 60-80°C durante 12 horas siguiendo el método para la *N*-[8-(hexiloxi)octil]ftalimida. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 y 7.70 (m, 4H, AA'BB'), 7.10-6.80 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.55-1.25 (m, 8H).

La 8-(2-fluorofenoxi)octan-1-amina (1.27 g, 5.32 mmol) se preparó a partir de *N*-[8-(2-fluorofenoxi)octil]ftalimida (2.84 g, 7.70 mmol) utilizando monohidrato de hidrazina (0.50 mL) en EtOH (50 mL) siguiendo el método para la [3-(hexiloxi)fenil]metanamina.

La *N*-[8-(2-fluorofenoxi)octil]quinolin-4-amina (100 mg) se preparó a partir de la 8-(2-fluorofenoxi)octan-1-amina (1.27 g,

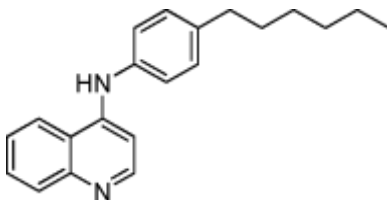
5.32 mmol), 4-cloroquinolina (1.3 g, 7.98 mmol), TEA (2 mL) y NMP (1 mL) a 130°C en un tubo sellado durante 5 días siguiendo el método para la *N*-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.4(d, ^1H), 8.0 (d, ^1H), 7.9 (d, ^1H), 7.6 (m, ^1H), 7.4 (m, ^1H), 7.0-6.7 (m, 4H), 6.4 (d, ^1H), 5.9 (s amplio, ^1H , NH), 3.9 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 1.9-1.2 (m, 12H).

Ejemplo 43: *N*-(Bifenil-4-il)quinolin-4-amina



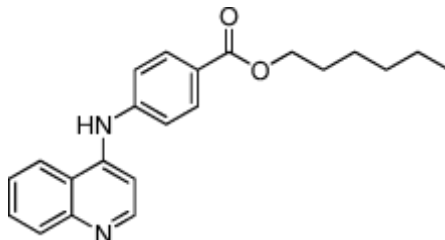
Una mezcla de 4-bifenilamina (200 mg, 1.18 mmol), 4-cloroquinolina (228 mg) y DIEA (0.25 mL, 1.43 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 24 horas. La mezcla enfriada se diluyó con EA, se lavó con Na_2CO_3 al 5% (2x) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La SPE, eluyendo con el gradiente escalonado de MeOH al 1%, 3% y 5%/DCM, proporcionó fracciones que se concentraron para proporcionar un sólido de color café. El sólido se lavó con MeOH y se secó *in vacuo*. *Rf* 0.21 (MeOH al 5%/DCM); p.f. 222-226°C; ^1H NMR (CD_3OD al 20%/ CDCl_3) δ 8.38 (d, ^1H , $J=5.7$ Hz), 8.06 (m, ^1H), 7.91 (m, ^1H), 7.67- 7.26 (m, ^1H), 6.98 (d, ^1H , $J=5.5$ Hz).

Ejemplo 44: *N*-(4-Hexilfenil)quinolin-4-amina



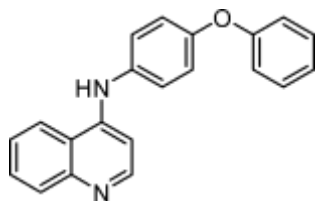
Una mezcla de 4-hexilanilina (197 mg, 1.11 mmol), 4-cloroquinolina (210 mg) y DIEA (0.24 mL) en 1 mL de NMP se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5%. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por medio de la SPE (gradiente escalonado MeOH al 1, 2, 3, 5, 6%/DCM) proporcionó fracciones que produjeron un sólido de color amarillo. La recrystalización de MeOH proporcionó 229 mg de un sólido incoloro. *Rf* 0.14 (MeOH al 5%/DCM); p.f. 132.5- 133.0°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.52 (d, ^1H , $J=5.7$ Hz), 8.03 (dd, ^1H , $J=0.7$, 8.4 Hz), 7.85 (d, ^1H , $J=7.6$ Hz), 7.64 (ddd, ^1H , $J=1.5$, 6.9, 8.4 Hz), 7.44 (ddd, ^1H , $J=1.2$, 6.9, 8.1 Hz), 6.88-6.81 (m, 4H), 6.50 (d, ^1H , $J=5.7$ Hz), 5.92 (s amplio, ^1H , NH), 4.26 (t, 2H, $J=5$ Hz), 3.89 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.73(q, 2H, $J=5.2$ Hz), 1.74 (m, 2H), 1.48-1.28 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

Ejemplo 45: 4-(Quinolin-4-ilamino)benzoato de hexilo



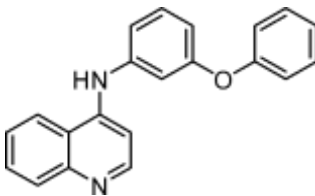
El 4-aminobenzoato de hexilo (282 mg) se preparó a partir del 1-hexanol y cloruro de 4-nitrobenzoilo en dos pasos no remarcables, se hizo reaccionar con la 4-cloroquinolina (322 mg) y DIEA (0.50 mL) en 2 mL de NMP se calentó a 160°C en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5%. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por medio de la SPE, lavando con EA al 20%/Hex y luego eluyendo con EA al 55%/Hex, proporcionó un sólido de color amarillo. La recrystalización a partir de EA/Hex proporcionó un sólido incoloro. *Rf* 0.14 (EA al 50%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.61 (d, ^1H , $J=5.2$ Hz), 8.09-8.03 (m, 4H), 7.70 (ddd, ^1H , $J=1.2$, 6.9, 8.4 Hz), 7.52 (ddd, ^1H , $J=1.2$, 6.9, 8.4 Hz), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.19 (d, ^1H , $J=5.2$ Hz), 4.30 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.76 (m, 2H), 1.47-1.24 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

Ejemplo 46: *N*-(4-Fenoxifenil)quinolin-4-amina



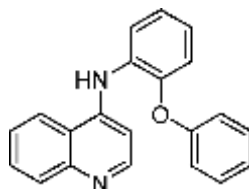
Una mezcla de 4-fenoxianilina (182 mg, 0.98 mmol), 4-cloroquinolina (175 mg, 1.07 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.87 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 140-150°C en un tubo sellado durante 24 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con EA al 50%/Hex y eluyendo con MeOH al 5%/DCM, proporcionó un sólido. La recrystalización de EA/Hex proporcionó 111 mg de un sólido de color canela. Una segunda producción de 111 mg de sólido de color canela claro se obtuvo a partir de MeOH. Las dos producciones tuvieron espectros de NMR comparables. R_f 0.19 (MeOH al 5%/DCM); p.f. 170-172°C (de MeOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 8.05 (d, ¹H, J=8.7 Hz), 7.99 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.68 (ddd, ¹H, J=1.3, 6.9, 8.2 Hz), 7.50 (ddd, ¹H, J=1.3, 6.9, 8.2 Hz), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.22-6.99 (m, 5H), 6.83 (d, ¹H, J=5.4 Hz).

Ejemplo 47: N-(3-Fenoxifenil)quinolin-4-amina



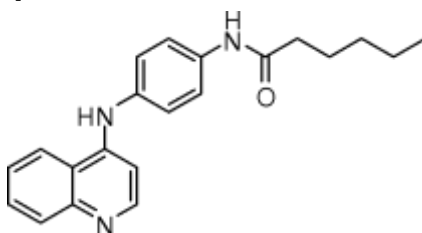
Una mezcla de 3-fenoxianilina (307 mg, 1.66 mmol), 4-cloroquinolina (296 mg, 1.82 mmol) y DIEA (0.32 mL, 1.84 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 140-150°C en un tubo sellado durante 24 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con EA al 20%/Hex, EA al 20%/Hex + TEA al 2% y EA al 35%/Hex + TEA al 2%, luego eluyendo con EA al 50%/Hex + TEA al 2%, proporcionó 208 mg de un sólido de color amarillo. R_f 0.26 (MeOH al 7.5%/DCM); p.f. 189-192°C (de MeOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.40 (d, ¹H, J=5.2 Hz), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.62 (m, ¹H), 7.45 (m, ¹H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.10-6.98 (m, 6H), 6.90 (t, ¹H, J=2.2 Hz), 6.75 (dd, ¹H, J=2.5, 8.1 Hz).

Ejemplo 48: N-(2-Fenoxifenil)quinolin-4-amina



Una mezcla de 2-fenoxianilina (286 mg, 1.54 mmol), 4-cloroquinolina (278 mg, 1.70 mmol) y 4-metilmorfolina (0.19 mL, 1.73 mmol) en 0.5 mL de NMP se calentó en un tubo sellado de pared reforzada a 130°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La FC (MeOH al 7.5%/DCM) proporcionó un aceite de color negro que contenía 4-metilmorfolina residual. El aceite se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice utilizando EA al 30%/Hex + TEA al 2% para proporcionar 402 mg de un sólido. R_f 0.10 (MeOH al 5%/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.61 (d, ¹H, J=5.2 Hz), 8.03 (dd, ¹H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.85-7.81 (m, ¹H), 7.64 (ddd, ¹H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.59 (m, ¹H), 7.43 (m, ¹H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.19-6.98 (m, 8H).

Ejemplo 49: N-[4-(Quinolin-4-ilamino)fenil]hexanamida



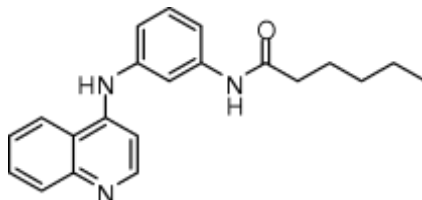
N-(4-nitrofenil)hexanamida El cloruro de hexanoilo ((0.81 mL, 5.8 mmol) se agregó lentamente a una mezcla de 4-nitroanilina ((800 mg, 5.79 mmol) en 5 mL de piridina y 15 mL de DMF enfriado por un baño de hielo. Después de 30 minutos, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas adicionales, los componentes volátiles

se evaporaron. El residuo se tomó en EA (100 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x75 mL), H₂O (2x50 mL), HCl 0.1N (2x25 mL) y H₂O. La fase orgánica se concentró *in vacuo* para proporcionar 1.50 g del producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.2 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.4 (s amplio, ¹H, NH), 2.4 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4-1.3 (m, 4H), 0.9 (m, 3H).

N-(4-Aminofenil)hexanamida Una mezcla de *N*-(4-nitrofenil)hexanamida (1.50 g), Pd al 10%-C (200 mg) y 75 mL de MeOH se agitó bajo un manto de hidrógeno hasta que se consumió el material de partida, como se observó por medio de la TLC analítica. Luego, la atmósfera se purgó con argón y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La evaporación del solvente proporcionó 1.22 g del producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.2 (m, 3H), 7.0 (s amplio, ¹H, NH), 6.6 (m, 2H), 3.6 (s amplio, 2H, NH₂), 2.3 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 4H), 0.9 (m, 3H).

N-[4-(Quinolin-4-ilamino)fenil]hexanamida Una mezcla de 4-cloroquinolina (358 mg, 2.20 mmol), *N*-(4-aminofenil)hexanamida (300 mg, 1.46 mmol) y TEA (1 mL) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 5 días. Luego los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se purificó por medio de la TLC preparativa (MeOH al 10%/DCM) para proporcionar 329 mg del producto. *R*_f 0.3 (MeOH al 10%/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 8.04 (d, 2H, J=8.9 Hz), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.69 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.2 Hz), 7.51 (ddd, ¹H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.30 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.18 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 4.35 (q, 2H, J=7 Hz), 1.38 (t, 3H, J=7 Hz).

Ejemplo 50: *N*-[3-(Quinolin-4-ilamino)fenil]hexanamida



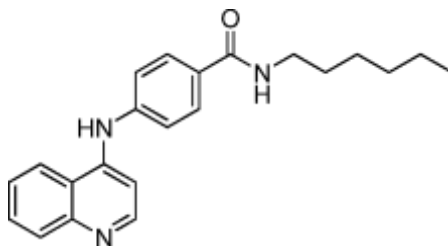
La *N*-[3-(quinolin-4-ilamino)fenil]hexanamida se preparó siguiendo el método para la *N*-[4-(quinolin-4-ilamino)fenil]hexanamida, iniciando con 3-nitroanilina (800 mg) y cloruro de hexanoilo (0.81 mL) y utilizando la 4-cloroquinolina (358 mg).

N-(4-Nitrofenil)hexanamida (1.50 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.4 (m, ¹H), 8.0-7.9 (m, 2H), 7.8 (s amplio, ¹H, NH), 7.5 (m, ¹H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 4H), 0.9 (m, 3H).

N-(4-Aminofenil)hexanamida (1.34 g): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.4 (s amplio, ¹H, NH), 7.2 (s amplio, ¹H), 7.0 (t, ¹H), 6.7 (d, ¹H), 6.4 (d, ¹H), 3.5 (s amplio, 2H, NH₂), 2.3 (t, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 4H), 0.9 (m, 3H).

N-[3-(Quinolin-4-ilamino)fenil]hexanamida: *R*_f 0.2 (MeOH al 10%/DCM); ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.5 (d, ¹H), 8.4 (d, ¹H), 8.0-7.8 (m, 3H), 7.7 (m, ¹H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.1 (m, ¹H), 7.0 (d, ¹H), 2.4 (t, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 4H), 0.9 (m, 3H).

Ejemplo 51: *N*-Hexil-4-(quinolin-4-ilamino)benzamida



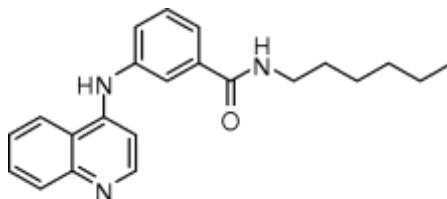
N-Hexil-4-(quinolin-4-ilamino)benzamida La 4-amino-*N*-hexilbenzamida (220 mg) preparada a partir de 1-aminohexano (0.70 mL) y cloruro de 4-nitrobenzoilo (450 mg) en dos pasos no notables, se hicieron reaccionar con la 4-cloroquinolina (239 mg) y DIEA (0.50 mL) en 1 mL de IPA calentado a 130-180°C en un tubo sellado durante 8 días. La mezcla se enfrió y se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5%. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por medio de la SPE, lavando con MeOH al 3%/DCM y luego eluyendo con MeOH al 15%/DCM, proporcionó 105 mg de un sólido. *R*_f 0.08 (MeOH al 5%/DCM); ¹H NMR (CD₃OD al 20%/CDCl₃) δ 8.39 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 8.15 (dd, ¹H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.89 (dd, ¹H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.65 (ddd, ¹H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.47 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.07 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 3.35 (m, 2H, AB), 1.57 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 6H), 0.84 (t, 3H, J=6 Hz).

N-Hexil-4-nitrobenzamida (467 mg): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.91 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.00 (s amplio, ¹H, NH), 3.39 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.4-1.1 (m, 6H), 0.81 (m, 3H).

4-Amino-*N*-hexilbenzamida: *R*_f 0.22 (MeOH al 5%/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.56 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 6.56 (s

amplio, ^1H ,NH), 4.12 (s amplio, 2H, NH₂), 3.57 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.47-1.22 (m, 6H), 0.84 (m, 3H).

Ejemplo 52: *N*-Hexil-3-(quinolin-4-ilamino)benzamida



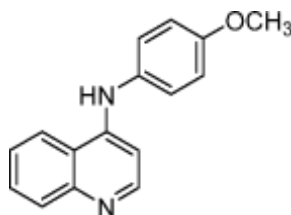
La *N*-hexil-3-(quinolin-4-ilamino)benzamida (117 mg) se preparó siguiendo el método para la *N*-hexil-4-(quinolin-4-ilamino)benzamida, iniciando a partir de ácido 3- nitrobenzoico (1.17 g) y 1-hexilamina (1.02 mL) y utilizando la 4- cloroquinolina (225 mg).

N-Hexil-3-nitrobenzamida: ^1H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (m, ^1H), 8.28 (m, ^1H), 8.13 (ddd, ^1H , J=1.2, 1.7, 7.7 Hz), 7.58 (t, ^1H , J=7.9 Hz), 6.84 (s amplio, ^1H , NH), 3.44 (m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.39-1.23 (m, 6H), 0.84 (t, 3H, J=7.0 Hz).

3-Amino-*N*-hexilbenzamida (1.47 g): R_f 0.25 (MeOH al 5%/DCM); ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.14-7.00 (m, 3H), 6.71 (m, ^1H), 6.42 (s amplio, ^1H , NH), 3.80 (s amplio, 2H, NH₂), 3.34 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.48-1.21 (m, 6H), 0.84 (m, 3H).

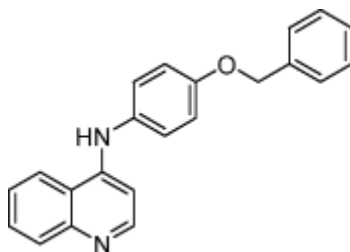
N-Hexil-3-(quinolin-4-ilamino)benzamida: R_f 0.05 (MeOH al 5%/DCM); ^1H NMR (CD₃OD al 20%/CDCl₃) δ 8.34 (d, ^1H , J=5.6 Hz), 8.18 (dd, ^1H , J=0.7, 8.4 Hz), 7.91-7.88 (m, ^1H), 7.70-7.64(m, 2H), 7.53-7.38 (m, 4H), 6.93 (d, ^1H , J=5.7 Hz), 3.35 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 6H), 0.84 (m, 3H).

Ejemplo 53: *N*-(4-Metoxifenil)quinolin-4-amina



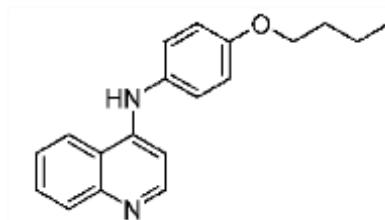
Una mezcla de *p*-anisidina (138 mg, 1.12 mmol), 4- cloroquinolina (235 mg, 1.44 mmol) y DIEA (0.50 mL, mmol) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 40 horas. La mezcla enfriada se dividió entre EA (3x) y Na₂CO₃ al 5% (3x) y salmuera y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar 385 mg de un aceite de color café. La purificación por medio de la TLC preparativa (MeOH al 10%/DCM) proporcionó 294 mg de un aceite de color café que se solidificó con el reposo. ^1H NMR (CDCl₃) δ 8.48 (d, ^1H , J=5.4 Hz), 7.99 (d, ^1H , J=8.4Hz), 7.96 (d, ^1H , J=8.4 Hz), 7.64 (ddd, ^1H , J=1.3, 7.0, 8.5 Hz), 7.45 (m, ^1H), 7.21 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.68 (d, ^1H , J=5.2 Hz), 3.82 (s, 3H).

Ejemplo 54: *N*-[4-(Benciloxi)fenil]quinolin-4-amina



Una mezcla de 4-(benciloxi)anilina (197 mg, 0.99 mmol), 4-cloroquinolina (169 mg, 1.04 mmol) y DIEA (0.18 mL, 1.03 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 24 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre EA (2x) y Na₂CO₃ al 5% (2x) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 1%/DCM y eluyendo con MeOH al 5%/DCM mientras que se cortaban las fracciones, proporcionó 152 mg de un sólido incoloro. R_f 0.18 (MeOH al 5%/DCM); p.f. 201-202°C (de MeOH); ^1H NMR (CDCl₃) δ 8.49 (d, ^1H , J=5.4 Hz), 8.02 (dd, ^1H , J=1.0, 8.6 Hz), 7.91 (dd, ^1H , J=0.7, 8.4 Hz), 7.66 (ddd, ^1H , J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 7.51-7.31 (m, 6H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.71 (d, 2H, J=5.2 Hz), 5.09 (s, 2H).

Ejemplo 55: *N*-(4-Butoxifenil)quinolin-4-amina



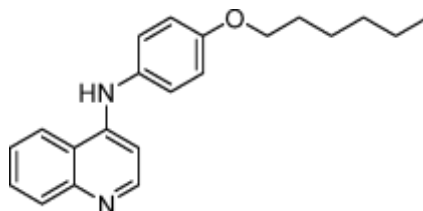
5

10 Una mezcla de 4-butoxianilina (236 mg, 1.43 mmol), 4-cloroquinolina (236 mg, 1.45 mmol) y DIEA (0.26 mL, 1.49 mmol) en 1 mL NMP se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 24 horas. La mezcla enfriada se dividió entre EA (2x) y Na₂CO₃ al 5% (2x) y salmuera, y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar un sólido. La SPE, lavando con MeOH al 1%/DCM y eluyendo con MeOH al 5%/DCM, proporcionó fracciones que dieron un sólido después de la concentración. La recristalización de MeOH proporcionó 177 mg. R_f 0.18 (MeOH al 5%/DCM); p.f. 181-185°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 8.03 (dd, ¹H, J=1.0, 8.7 Hz), 7.97 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.67 (ddd, ¹H, J=1.2, 6.9, 8.1 Hz), 7.48 (ddd, ¹H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.22 y 6.95 (m, 4H, AA'BB'), 6.67 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 3.98 (t, 2H, J=6.5 Hz), 1.79 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.99 (t, 3H, J=7.3 Hz).

15

Ejemplo 56: N-[4-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina

20



25

30 1-(Hexiloxi)-4-nitrobenceno Una mezcla de 4-nitrofenol (480 mg, 3.45 mmol), 1-bromohexano (0.43 mL, 3.08 mmol), K₂CO₃ (481 mg, 3.57 mmol) y 20 mg de yoduro de sodio en 5 mL de DMF se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se diluyó con Et₂O y se lavó con Na₂CO₃ al 5% y salmuera, de manera repetitiva, hasta que la fase acuosa fue incolora. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener 532 mg de un aceite de color amarillo. R_f 0.21 (EA al 5%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19-8.13 (m, 2H, AA'BB'), 6.94-6.88 (m, 2H, AA'BB'), 4.02 (t, 2H), 1.80 (m 2H), 1.50-1.29 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

35

4-(Hexiloxi)anilina Una mezcla de 1-(hexiloxi)-4- nitrobenceno (532 mg, 2.38 mmol) y Pd al 5%/C (60 mg) en 20 mL de MeOH se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para proporcionar 458 mg de un aceite. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.78-6.72 (m, 2H, AA'BB'), 6.65-6.59 (m, 2H, AA'BB'), 3.88 (t, 2H), 3.44 (s amplio, 2H, NH₂), 1.75 (m, 2H), 1.50-1.28 (m, 6H), 0.92 (m, 3H).

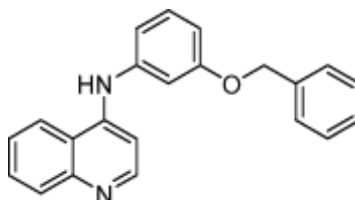
40

N-[4-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina Una mezcla de 4- (hexiloxi)anilina (430 mg, 2.23 mmol), 4-cloroquinolina (431 mg, 2.64 mmol) y DIEA (1.0 mL, 5.74 mmol) en 1 mL de NMP se calentó en un tubo sellado de pared reforzada a 160°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5% y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un sólido que se recristalizó de EtOH para proporcionar un sólido incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.49 (d, 1, J=5.2 Hz), 8.02 (dd, 1, J=0.7, 8.4 Hz), 7.91 (d, 1, J=8.4 Hz), 7.67 (ddd, 1, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.48 (ddd, 1, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.69 (d, 1, J=5.5 Hz), 6.64 (s amplio, ¹H), 3.97 (t, 2H, J=6 Hz), 1.8010 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 6), 0.92 (m, 3).

45

Ejemplo 57: N-[3-(Benciloxi)fenil]quinolin-4-amina

50



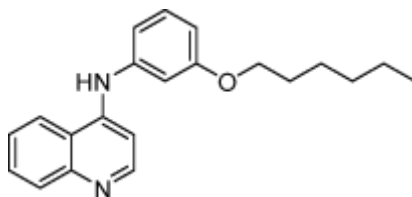
55

60 Una mezcla de 3-(benciloxi)anilina (312 mg, 1.57 mmol), 4-cloroquinolina (280 mg, 1.72 mmol) y DIEA (0.30 mL, 1.72 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 24 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con EA al 20%/Hex, EA al 20%/Hex + TEA al 2% y EA al 35%/Hex + TEA al 2%, luego eluyendo con EA al 50%/Hex + TEA al 2%, proporcionó 528 mg de un aceite de color amarillo. La recristalización de MeOH proporcionó 390 mg de un sólido de color amarillo pálido. R_f 0.26 (MeOH al 7.5%/DCM); p.f. 77- 80°C (de MeOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 8.04 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.98 (d, ¹H, J=8.4 Hz), 7.67 (m, ¹H), 7.53-7.24 (m, 8H), 6.94-6.79 (m, 4H), 5.08

65

(s, 2H).

Ejemplo 58: *N*-[3-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina

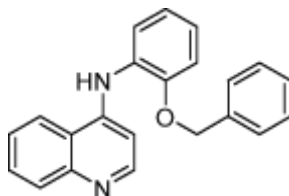


1-(Hexiloxi)-3-nitrobenceno Una mezcla de 3-nitrofenol (553 mg, 3.98 mmol), 1-bromohexano (0.50 mL, 3.58 mmol) y K_2CO_3 (618 mg, 4.48 mmol) en 5 mL de DMF se calentó a 60- 80°C durante 12 horas. La mezcla enfriada se diluyó con Et_2O y se lavó con Na_2CO_3 al 5% y salmuera, de manera repetitiva, hasta que la fase acuosa fue incolora y luego con HCl 0.1M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para obtener 756 mg de un aceite. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.78 (ddd, 1H , $J=1.0, 2.0, 7.9$ Hz), 7.70 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.19 (ddd, 1H , $J=1.0, 2.4, 8.1$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.80 (m, 2H), 1.58-1.30 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

3-(Hexiloxi)anilina Una mezcla de 1-(hexiloxi)-3- nitrobenceno (756 mg, 3.39 mmol) y Pd al 5%/C (90 mg) en 20 mL de MeOH se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para proporcionar 660 mg de un aceite de color anaranjado claro. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.04 (m, 1H), 6.34-6.23 (m, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.62 (s amplio, 2H, NH_2), 1.75 (m, 2H), 1.49-1.26 (m, 6H), 0.90 (m, 3H).

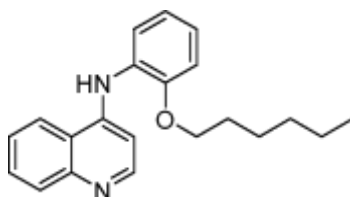
N-[3-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina La piridina anhidra (4 mL) se evaporó de la 3-(hexiloxi)anilina cruda (406 mg, 2.10 mmol), luego se agregó 4-cloroquinolina (420 mg, 2.58 mmol), DIEA (0.80 mL, 4.59 mmol) y 1.5 mL de NMP, y la mezcla se calentó a 160°C en un tubo sellado de pared reforzada durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 20%/Hex y luego eluyendo con EA al 50%/Hex + TEA al 2%, proporcionaron el producto como un aceite de color café que contenía NMP residual. La cristalización de EA/Hex proporcionó 410 mg de un sólido de color canela claro. R_f 0.32 (EA al 50% 50%/Hex + TEA al 2%); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.55(d, 1, $J=5.2$ Hz), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1, $J=1.2, 6.9, 8.4$ Hz), 7.43 (ddd, 1, $J=1.2, 6.7, 8.2$ Hz), 7.26 (m, 1H), 7.14 (s amplio, 1H), 7.04 (d, 1, $J=5.5$ Hz), 6.87-6.83(m, 2H), 6.69 (m, 1H), 3.90 (t, 2H, $J=6$ Hz), 1.75 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 6), 0.89 (m, 3).

Ejemplo 59: *N*-[2-(Benciloxi)fenil]quinolin-4-amina



Una mezcla de 2-(benciloxi)anilina (301 mg, 1.51 mmol), 4-cloroquinolina (268 mg, 1.64 mmol) y 4- metilmorfolina (0.18 mL, 1.64 mmol) en 0.5 mL de NMP se calentó en un tubo sellado de pared reforzada a 130°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La FC (MeOH al 7.5%/DCM) proporcionó un aceite de color negro que contenía la 4- metilmorfolina residual. El aceite se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice utilizando EA al 30%/Hex + TEA al 2% para proporcionar 268 mg de un sólido de color canela. R_f 0.12 (MeOH al 5%/DCM); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.60 (d, 1H , $J=5.4$ Hz), 8.05 (dd, 1H , 1.0, 8.4 Hz), 7.88 (dd, 1H , $J=0.8, 8.4$ Hz), 7.66 (ddd, 1H , $J=1.2, 6.9, 8.4$ Hz), 7.53- 7.40 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 5H), 7.15 (d, 1H , $J=5.2$ Hz), 7.07-6.98 (m, 3H), 5.17-5.10 (m, 2H, AB).

Ejemplo 60: *N*-[2-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina



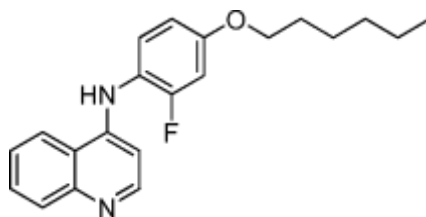
1-(Hexiloxi)-2-nitrobenceno El 2-Nitrofenol (1.38 g, 9.93 mmol), 1-bromohexano (1.30 mL, 9.30 mmol) y K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol) en 6 mL de DMF se mezcló a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con Et_2O y se

lavó con NaOH 0.25N hasta que la fase acuosa fue incolora y luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. R_f 0.39 (EA al 5%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.78 (dd, 1H, $J=1.7, 8.2$ Hz), 7.48 (ddd, 1H, $J=1.8, 7.3, 8.9$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J=1.0, 8.5$ Hz), 6.97 (ddd, 1H, $J=1.2, 7.4, 8.2$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 1.80 (m, 2H), 1.51-1.28 (m, 6H), 0.90 (m, 3H).

2-(Hexiloxi)anilina Una mezcla del 1-(hexiloxi)-2- nitrobenceno y Pd al 5%/C (94 mg) en 15 mL de MeOH y 15 mL de EA se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El residuo se filtró a través de gel de sílice utilizando EA al 30%/Hex para proporcionar 1.51 g de un aceite de color café que contenía 1-bromohexano residual, como se mostró por medio del análisis de NMR. La SPE, lavando con hexano y eluyendo con EA al 30%/Hex, proporcionó 1.38 g de un aceite de color rojo-café. R_f 0.26 (EA al 5%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.81- 6.68 (m, 4H), 3.98 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.76 (s amplio, 2H, NH_2), 1.81 (m, 2H), 1.53-1.23 (m, 6H), 0.91 (m, 3H).

N-[2-(Hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina Una mezcla de 2- (hexiloxi)anilina (282 mg, 1.46 mmol), 4-cloroquinolina (258 mg, 1.58 mmol) y 4-metilmorfolina (0.18 mL, 1.64 mmol) en 0.5 mL de NMP se calentó en un tubo sellado de pared reforzada a 130°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La FC (MeOH al 7.5%/DCM) proporcionó un aceite oscuro que contenía 4-metilmorfolina residual. El aceite se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice utilizando EA al 30%/Hex + TEA al 2% para proporcionar 416 mg de un sólido de color canela. R_f 0.13 (MeOH al 5%/DCM) 0.50 (MeOH al 10%/DCM); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.59 (dd, ^1H , $J=6.3, 11.5$ Hz), 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.65 (ddd, 1H, $J=1.3, 6.7, 9.7$ Hz), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.06-6.91 (m, 3H), 3.99 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 1.75 (m, 2H), 1.45-1.17 (m, 6H), 0.83 (m, 3H).

Ejemplo 61: *N*-[2-Fluoro-4-(hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina

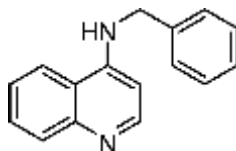


El 2-fluoro-4-(hexiloxi)-1-nitrobenceno (2.6 g) se preparó a partir de 3-fluoro-4-nitrofenol (5.0 g, 31.5 mmol), de hidruro de sodio al 60% (1.9 g), 1-bromohexano (4.75 mL) y 30 mL de DMF siguiendo el método para 1-(8-bromooctiloxi)- 3-metilbenceno. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.05 (t, ^1H), 6.7 (m, 2H), 4.0 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.3 (m, 6H), 0.9 (m, 3H).

La 2-fluoro-4-(hexiloxi)anilina (1.6 g) se preparó a partir del 2-fluoro-4-(hexiloxi)-1-nitrobenceno (2.6 g) siguiendo el método para 8-(3-etoxipropoxi)octan-1-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.75-6.5 (m, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.4 (s amplio, 2H, NH_2), 1.75 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 6H), 0.9 (m, 3H).

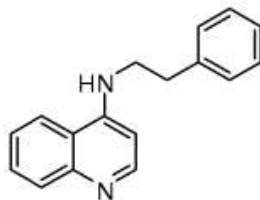
La *N*-[2-fluoro-4-(hexiloxi)fenil]quinolin-4-amina (114 mg) se preparó a partir de la 2-fluoro-4-(hexiloxi)anilina (1.6 g), 4-cloroquinolina (1.33 g), TEA (5 mL) y NMP (0.5 mL) a 130°C en un tubo sellado durante 5 días siguiendo el método para la *N*-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55 (d, ^1H), 8.05 (d, ^1H), 7.95 (d, ^1H), 7.7 (m, ^1H), 7.5 (m, ^1H), 7.3 (m, ^1H), 6.75 (m, 2H), 6.65 (d, ^1H), 6.4 (s amplio, ^1H , NH), 3.95 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.3 (m, 6H), 0.9 (m, 3H).

Ejemplo 62: *N*-Bencilquinolin-4-amina



Una mezcla de bencilamina (166 mg, 1.55 mmol), 4-cloroquinolina (268 mg, 1.64 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.87 mmol) se calentó en un tubo sellado de pared reforzada a 130°C durante 40 horas. La mezcla se enfrió, se agregó una mezcla de EtOH y H_2O y la mezcla sellada se calentó durante 16 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre EA (3x) y Na_2CO_3 al 5% (3x) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 385 mg de aceite. La purificación por medio de la TLC preparativa (MeOH al 10%/DCM) proporcionó 294 mg de un aceite de color café. R_f 0.33 (MeOH al 10%/DCM); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.49 (d, ^1H , $J=5.2$ Hz), 7.98 (dd, ^1H , $J=0.8, 8.4$ Hz), 7.82 (d, ^1H , $J=8.4$ Hz), 7.61 (ddd, ^1H , $J=1.2, 6.9, 8.4$ Hz), 7.42-7.27 (m, 6H), 6.41 (d, ^1H , $J=5.4$ Hz), 5.76 (s amplio, ^1H), 4.51 (m, 2H, AB).

Ejemplo 63: *N*-Fenetilquinolin-4-amina

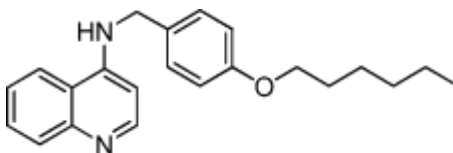


5

10 Una mezcla de 2-fenetilamina (177 mg, 1.46 mmol), 4-cloroquinolina (258 mg, 1.58 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.87 mmol) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 40 horas. La mezcla enfriada se dividió entre EA (3x) y Na₂CO₃ al 5% (3x) y salmuera y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar un sólido. El lavado con Et₂O proporcionó 230 mg de un sólido de color rojo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.55 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 7.98 (m, ¹H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.42-7.24 (m, 6H), 6.48 (d, ¹H, J=5.4 Hz), 5.17 (s amplio, ¹H, NH), 3.60 (m, 2H), 3.06 (t, 2H, J=6.9 Hz).

15

Ejemplo 64: N-[4-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina



20

25 4-(Hexiloxi)benzonitrilo Una mezcla de 4-cianofenol (25.2 g, 212 mmol), K₂CO₃ (24.7 g, 233 mmol) y 1-bromohexano (29.6 mL, 212 mmol) en 150 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego a 55°C durante 24 horas. El 4-cianofenol permaneció, como se mostró por medio de la TLC. Se agregó Na₂CO₃ (7.0 g, 66 mmol) y 1-bromohexano (3.0 mL, 21 mmol) y, después de 24 horas, la temperatura se disminuyó a 40°C y se agregó Na₂CO₃ adicional (12.4 g, 117 mmol) y 1-bromohexano (10.0 mL, 72 mmol). Sin embargo, después de 24 horas, el consumo del 4-cianofenol restante no fue aparente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 6 mL de NH₄OH concentrado. Después del reposo durante 3 días, la mezcla se dividió entre EA (3x250 mL) y H₂O (300 y 200 mL), HCl 1M (100 mL) y salmuera (150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La SPE (EA al 10%/Hex) proporcionó 35.8 g de un aceite incoloro que se solidificó con el reposo. R_f 0.63 (EA al 20%/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 y 6.92 (m, 4H, AA'BB'), 3.98 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.78 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H), 0.89 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 162.6, 134.1, 119.5, 115.4, 103.8, 68.6, 31.7, 29.1, 25.8, 22.7, 14.2.

35

[4-(Hexiloxi)fenil]metanamina El 4-(hexiloxi)benzonitrilo (35.8 g, 176 mmol) se tomó en 350 mL de THF y la mezcla se enfrió por medio de un baño de hielo. El LAH (7 g, 184 mmol) se agregó cuidadosamente en porciones. Después de 1 hora, la mezcla se calentó a reflujo. Después de 15 horas, la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Cuidadosamente, con agitación completa, en porciones y en secuencia, 7 mL de H₂O, 7 mL de NaOH al 15% y 21 mL de H₂O se agregaron a la mezcla helada. La mezcla heterogénea resultante se diluyó con 350 mL de IPA. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y los sólidos se lavaron con 200 mL de IPA. El producto filtrado se concentró para proporcionar 34.4 g del producto que contenía IPA residual. R_f 0.25 (MeOH al 5%/DCM + TEA al 2%, ninhidrina (+)); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.17 y 6.83 (m, 4H, AA'BB'), 3.90 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.74 (s, 2H), 2.00 (s amplio, 2H, NH₂), 1.78 (m, 2H), 1.48-1.27 (m, 6H), 0.88 (m, 3H).

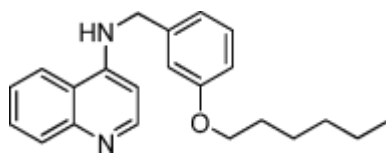
45

N-[4-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina La [4-(hexiloxi)fenil]metanamina (166 mmol) se tomó en 400 mL de 1-pentanol y 150 mL de material volátil se retiraron por medio de la destilación con el propósito de asegurar condiciones anhidras. La mezcla se dejó enfriar a 70°C y se agregó tripropilamina (63 mL, 330 mmol) y 4-cloroquinolina (28 g, 172 mmol). El calentamiento a reflujo se reasumió. Después de 16 horas, la TLC de una alícuota indicó que muy poco material de partida de ninhidrina (+) permaneció. El material volátil se retiró por medio de la destilación y la evaporación. La mezcla enfriada se diluyó con DCM/EA 1:2 y se lavó con NaOH 3N (60 mL), H₂O y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La SPE, eluyendo con EA al 50%/Hex y luego EtOH al 15%/DCM, proporcionó un aceite de color café. El aceite se tomó en EA y se lavó con Na₂CO₃ al 5% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se agregó EA (10 mL) y luego hexanos (20 mL) al residuo. Se obtuvo un producto precipitado. El producto precipitado incoloro se recolectó por medio de la filtración y se lavó con 100 mL de EA al 50%/Hex y luego 50 mL de EA al 30%/Hex. Una segunda producción se obtuvo a partir de los productos filtrados combinados. Las producciones se combinaron y se secaron *in vacuo* para proporcionar 38.4 g. R_f 0.25 (MeOH al 5%/DCM); p.f. 103.5-104.0°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.55 (d, ¹H, J=5.5 Hz), 8.00 (d, ¹H, J=0.7 Hz), 7.98 (d, ¹H, J=0.7 Hz), 7.74 (m, ¹H), 7.65-7.61 (m, ¹H), 7.41 (m, ¹H), 7.30 y 6.90 (m, 4H, AA'BB'), 6.46 (d, ¹H, J=5.1 Hz), 5.33 (m, ¹H), 4.43 (m, 2H, AB), 3.96 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.79 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.2, 151.4, 149.6, 148.7, 130.3, 129.5, 129.2, 129.1, 124.9, 119.5, 119.0, 115.2, 99.5, 68.4, 47.4, 31.8, 29.4, 25.9, 22.8, 14.2.

60

Ejemplo 65: N-[3-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina

65



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

3-(Hexiloxi)benzaldehído Una mezcla de 3- hidroxibenzaldehído (10.3 g, 84.4 mmol), K_2CO_3 (13.9 g, 100.7 mmol) y 1-bromohexano (11.2 mL, 80.0 mmol) en 90 mL de DMF se calentó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en EA al 30%/Hex y se lavó con H_2O , Na_2CO_3 al 5%, H_2O , HCl 0.1M y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para proporcionar 15.8 g de un aceite de color café. R_f 0.56 (EA al 20%/Hex); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 3.99 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.79 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 4H), 0.89 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 192.4, 159.9, 137.9, 130.1, 123.4, 122.1, 113.0, 68.4, 31.7, 29.2, 25.8, 22.7, 14.2.

[3-(Hexiloxi)fenil]metanol El 3-(Hexiloxi)benzaldehído se tomó en 160 mL de MeOH y la mezcla se enfrió utilizando un baño de hielo. El $NaBH_4$ (3.17 g, 83 mmol) se agregó en tres porciones, durante lo cual se emitió gas desde la mezcla. Tres horas después de la adición final, se agregaron 10 mL de acetona y la mezcla se dejó reposar durante 3 días. Luego, el material volátil se evaporó el residuo se dividió entre EA/Hex 1:1 y H_2O , Na_2CO_3 al 5% (2x), H_2O , HCl 0.1M (2x) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para proporcionar 15.3 g de un aceite de color café claro. R_f 0.28 (EA al 20%/Hex); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.16(m, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.86(t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.86 (s amplio, 1H , OH), 2.69 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 4H), 1.82 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 159.6, 142.7, 129.7, 119.1, 114.0, 113.1, 69.2, 65.4, 31.8, 29.4, 25.9, 22.8, 14.2.

Metanosulfonato de 3-(hexiloxi)bencilo El [3- (hexiloxi)fenil]metanol se tomó en 180 mL de THF y 100 mL de EA y se enfrió utilizando un baño de hielo. Se agregó TEA (12.4 mL, 88 mmol) y luego cloruro de metanosulfonilo (6.30 mL, 80 mmol). Un producto precipitado de color blanco se formó rápidamente. Después de 2 horas, se agregaron 5 mL de H_2O y los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x300 mL) y H_2O , $NaHCO_3$ saturado, H_2O , HCl 0.1M y salmuera (100 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para proporcionar 20.75 g de un aceite decolor café claro. R_f 0.50 (EA al 30%/Hex); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 10 7.3 (m, 1H), 6.9-6.8 (m, 3H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.9 (2s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.4-1.3(m, 4H), 0.9 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 159.7, 134.9, 130.1, 120.9, 115.7, 114.9, 71.7, 68.3, 38.6, 31.7, 29.4, 25.9, 22.8, 14.2.

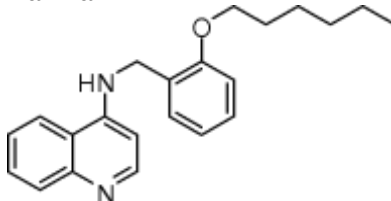
N-[3-(Hexiloxi)bencil]ftalimida Una mezcla de metanosulfonato de 3-(hexiloxi)bencilo y ftalimida de potasio (15.4 g, 83.2 mmol) en 200 mL de DMF se agitó utilizando un agitador mecánico a temperatura ambiente durante 4 horas y luego a 50°C durante 4 horas. Luego, se agregó H_2O (100 mL) y el material volátil se evaporó. El residuo se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% (2x), H_2O , HCl 0.1M y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. La cristalización a partir de IPA proporcionó 20.74 g de un sólido incoloro. R_f 0.56 (EA al 30%/Hex); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.9 y 7.7 (m, 4H, AA'BB'), 7.2 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 3.9 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 4H), 0.9 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 168.2, 159.6, 138.0, 134.2, 132.3, 129.8, 123.6, 120.8, 114.8, 114.1, 68.1, 41.8, 31.8, 29.4, 25.9, 22.8, 14.2.

[3-(Hexiloxi)fenil]metanamina El monohidrato de hidracina (2.20 mL, 45.3 mmol) se agregó a una mezcla de *N*-[3-(hexiloxi)bencil]ftalimida (10.1 g, 30.0 mmol) y 90 mL de EtOH desnaturalizado con agitación mecánica. La mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas, tiempo durante el cual se formó un producto precipitado incoloro. La mezcla se concentró por medio de la evaporación y el residuo se dividió entre DCM (150, 2x80 mL) y Na_2CO_3 al 5% (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La SPE, lavando con acetato de isopropilo al 50%/Hex y luego eluyendo con MeOH al 3%/DCM + TEA al 2%, proporcionó 4.40 g del producto como un líquido de color amarillo pálido, el cual se llevó sin secado adicional. R_f 0.26 (MeOH al 10%/DCM, ninhidrina (+)); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.22 (m, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H , $J=2.4$, 8.0 Hz), 3.94 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.82 (s amplio, 2H, AB), 1.76 (m, 2H), 1.59 (s amplio, 2H, NH_2), 1.47-1.29 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, $J=6.8$ Hz).

N-[3-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina La [3- (hexiloxi)fenil]metanamina (7.20 g, 34.8 mmol) se tomó en 100 mL de 1-pentanol y luego 25 mL de material volátil se retiraron por medio de la destilación. La mezcla se enfrió abajo del punto de ebullición y se agregó tripropilamina (10.0 mL, 52.4 mmol) y 4-cloroquinolina (5.67 g, 34.8 mmol). El calentamiento a reflujo se reasumió. Después de 26 horas, el material volátil se retiró por medio de la evaporación. La mezcla se diluyó con DCM (350 mL) y se lavó con NaOH 1N (50 mL) y Na_2CO_3 al 5% (50 mL). Las fases acuosas se extrajeron con DCM (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 50%/Hex y luego eluyendo con EA al 50%/Hex + TEA al 2%, proporcionó fracciones de producto que se combinaron y se concentraron. El residuo se dividió entre EA (400, 175 mL) y Na_2CO_3 al 5% y salmuera (50 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a aproximadamente 50 mL, después de lo cual se formó un producto precipitado sustancial. El producto precipitado se recristalizó por medio del calentamiento y el enfriamiento, al final de lo cual se agregaron 20 mL de hexanos. Después del reposo durante toda la noche, el producto precipitado incoloro se recolectó por medio de la filtración y se lavó con EA al 30%/Hex. (El licor madre contenía

aproximadamente 2.4 g de material, pero no se trató adicionalmente). El secado *in vacuo* proporcionó 4.05 g. *Rf* 0.20 (MeOH al 10%/DCM); p.f. 109.5-110.0°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55 (d, ^1H , $J=5.1$ Hz), 8.00 (dd, ^1H , $J=0.7, 8.4$ Hz), 7.76 (dd, ^1H , $J=1.1, 8.5$ Hz), 7.65 (ddd, ^1H , $J=1.4, 6.9, 8.4$ Hz), 7.44 (m, ^1H), 7.29 (t, ^1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.86 (dd, ^1H , $J=1.8, 8.1$ Hz), 6.46 (d, ^1H , $J=5.2$ Hz), 5.34 (t, ^1H , NH), 4.50 (m, 2H, AB), 3.94 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H), 0.91-0.87 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 160.0, 151.4, 149.6, 148.8, 139.4, 130.4, 130.2, 129.2, 125.0, 119.8, 119.5, 119.1, 114.2, 113.9, 99.7, 68.3, 47.9, 31.8, 29.5, 25.9, 22.8, 14.2.

Ejemplo 66: *N*-[2-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina



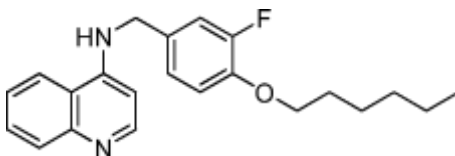
[2-(Hexiloxi)fenil]metanol Una mezcla de alcohol 3- hidroxibencílico (3.06 g, 24.7 mmol), 1-bromohexano (3.20 mL, 22.9 mmol), K_2CO_3 (3.50 g, 25.4 mmol) y 10 mL de DMF se hizo reaccionar durante 40 horas. La mezcla se dividió entre EA y H_2O , Na_2CO_3 al 5%, H_2O , HCl 0.1M y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 5%/Hex y eluyendo con EA al 15%/Hex, proporcionó 2.86 g del producto. *Rf* 0.31 (EA al 15%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.27-7.22 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.01 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 2.45 (s amplio, ^1H , OH), 1.81 (m, 2H), 1.52-1.32 (m, 6H), 0.91 (m, 3H).

N-[2-(Hexiloxi)bencil]ftalimida La DIEA (4.90 mL, 28.1 mmol) se agregó a una mezcla de [2-(hexiloxi)fenil]metanol (2.86 g, 13.8 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2.10 mL, 26.8 mmol) en 25 mL de dioxano y 10 mL de EA enfriado por medio de un baño de hielo. Después de 2 horas, la mezcla se dividió entre EA y H_2O , NaHCO_3 saturado, H_2O , HCl 0.1M y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice utilizando EA al 50%/Hex y el producto filtrado se concentró para proporcionar metanosulfonato de 2-(hexiloxi)bencilo crudo. El metanosulfonato de 2-(hexiloxi)bencilo crudo luego se tomó en 150 mL de acetona, se agregó yoduro de sodio (3.1 g, 21 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Luego, el solvente se evaporó y el residuo sólido se dividió entre EA y H_2O . La fase orgánica se decoloró con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso y se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. El residuo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice utilizando EA al 25%/Hex y el producto filtrado se concentró para proporcionar el 1-(hexiloxi)-2-(yodometil)benceno crudo. Una mezcla del 1-(hexiloxi)-2-(yodometil)benceno crudo y ftalimida de potasio (3.8 g, 20 mmol) en 12 mL de DMF se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se dividió entre EA y H_2O , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso, H_2O , Na_2CO_3 al 5%, H_2O , HCl 0.1M y salmuera, y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 5%/Hex y eluyendo con EA al 15%/Hex, proporcionó 2.30 g de un aceite. La TLC cuidadosa (evitando la sobrecarga y el uso de una placa más grande) mostró que el producto contenía una impureza casi comigratoria. *Rf* 0.37 (EA al 15%/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84 y 7.71 (m, 4H, AA'BB'), 7.27-7.14 (m, 2H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.96 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 1.77 (p, 2H, $J=6.7$ Hz), 1.46-1.22 (m, 6H), 0.88 (m, 3H).

[2-(Hexiloxi)fenil]metanamina El monohidrato de hidrazina se agregó a una mezcla de *N*-[2-(hexiloxi)bencil]ftalimida y 80 mL de EtOH, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió y los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La SPE, lavando con EA al 18%/Hex seguido por MeOH al 4%/DCM y eluyendo con MeOH al 6%/DCM + TEA al 2%, proporcionó el producto de ninhidrina (+). *Rf* 0.61 (MeOH al 5%/DCM + TEA al 2%).

N-[2-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina Una mezcla de [2-(hexiloxi)fenil]metanamina (417 mg, 2.01 mmol), 4-cloroquinolina (430 mg, 2.64 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.86 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 18 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 2.5%/DCM y luego eluyendo con MeOH al 7%/DCM, proporcionó 545 mg de un sólido. *Rf* 0.20 (MeOH al 10%/DCM); p.f. 90- 91°C (de EA/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.52 (d, ^1H , $J=5.5$ Hz), 7.98 (dd, ^1H , $J=0.7, 8.4$ Hz), 7.77 (dd, ^1H , $J=1.0, 8.4$ Hz), 7.61 (ddd, ^1H , $J=1.5, 6.9, 8.4$ Hz), 7.39 (ddd, ^1H , $J=1.2, 6.9, 8.1$ Hz), 7.31-7.23 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 6.48 (d, ^1H , $J=5.2$ Hz), 5.71 (t amplio, ^1H , $J=5.2$ Hz, NH), 4.54 (m, 2H, AB), 4.02 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.50-1.17 (m, 6H), 0.87-0.81 (m, 3H).

Ejemplo 67: *N*-[3-Fluoro-4-(hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina



El 3-fluoro-4-(hexiloxi)benzonitrilo (721 mg) se preparó a partir de 3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (1.5 g, 10.9 mmol), hidruro

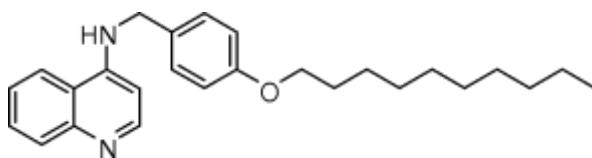
de sodio al 60% (654 mg), 1-bromohexano (1.30 mL) y 10 mL de DMF siguiendo el método para 1-(8-bromooctilo)-3-metilbenceno. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.5 (t, ^1H), 6.8-6.6 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 6H), 0.9 (m, 3H).

La [3-fluoro-4-(hexiloxi)fenil]metanamina (212 mg, 0.9 mmol) se preparó a partir del 3-fluoro-(4-hexiloxi)benzonitrilo (721 mg, 3.3 mmol) y LAH (6.6 mmol) en THF (50 mL) a 0°C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 12 horas siguiendo el método para la [4-(hexiloxi)fenil]metanamina. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15 (t, ^1H), 6.7-6.5 (m, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.6-1.2 (m, 8H), 0.9 (m, 3H).

La N-[3-fluoro-4-(hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina (325 mg) se preparó a partir de la [3-fluoro-4-(hexiloxi)fenil]metanamina (486 mg, 2.2 mmol), 4-cloroquinolina (541 mg, 3.3 mmol), TEA (4 mL) y NMP (0.5 mL) a 130°C en un tubo sellado durante 5 días siguiendo el método para la N-[8-(3-etoxipropoxi)octil]quinolin-4-amina.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.5 (d, ^1H), 8.0 (d, ^1H), 7.8 (d, ^1H), 7.6 (m, ^1H), 7.4 (m, ^1H), 7.25 (t, ^1H), 6.6 (m, 2H), 6.45 (d, ^1H), 5.8 (s amplio, ^1H , NH), 4.5 (m, 2H, AB), 3.9 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.2 (m, 6H), 0.9 (m, 3H).

Ejemplo 68: N-[4-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina

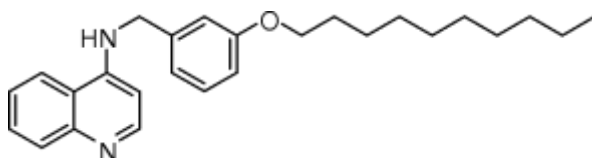


4-(Deciloxi)benzonitrilo Una mezcla de 4-hidroxibenzonitrilo (4.32 g, 36.3 mmol), 1-bromodecano (6.80 mL, 32.9 mmol) y K_2CO_3 (6.61 g, 47.8 mmol) en 20 mL de DMF se hizo reaccionar durante 2 días. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EA al 50%/Hex (3x150 mL) y Na_2CO_3 al 5% (3x80 mL), H_2O (40 mL), HCl 0.1M (40 mL) y salmuera (80 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 8.30 g de aceite incoloro que se solidificó con el reposo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.54 y 6.90 (m, 4H, AA'BB'), 3.97 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.78 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 12H), 0.86 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 162.6, 134.0, 119.4, 115.3, 103.7, 68.5, 32.0, 29.6, 29.4, 29.4, 29.1, 26.0, 22.8, 14.2.

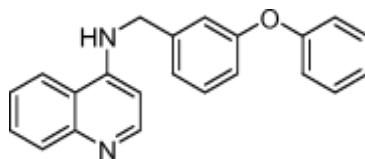
[4-(Deciloxi)fenil]metanamina El hidruro de litio-aluminio (2.0 g, 53 mmol) se agregó en porciones a una mezcla de 4-(deciloxi)benzonitrilo (8.30 g, 32.0 mmol) y 80 mL de THF enfriado por medio de un baño de hielo. Luego, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió por medio de un baño de hielo y se agregaron secuencial y cuidadosamente 2 mL de H_2O , 2 mL de NaOH al 15% y 6 mL de H_2O . Los sólidos resultantes se filtraron y los sólidos se lavaron con MeOH al 5%/DCM + TEA al 1%. El producto filtrado se concentró, luego se tomó en DCM y se lavó con Na_2CO_3 al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La SPE, lavando con acetato de isopropilo al 40%/Hex y eluyendo con MeOH al 3%/DCM + TEA al 2%, proporcionó fracciones de ninhidrina (+). Esas fracciones se concentraron y el residuo se tomó en DCM, se lavó con Na_2CO_3 al 5%, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 7.61 g de un sólido incoloro. Rf 0.11 (MeOH al 10%/DCM); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.18 y 6.83 (m, 4H, AA'BB'), 3.90 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.76 (s, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.56 (s amplio, 2H, NH), 1.43 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 12H), 0.87 (t, 3H, J=6.9 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 158.1, 135.4, 128.2, 114.5, 68.0, 46.0, 32.0, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 26.1, 22.7, 14.2.

N-[4-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina La [4-(deciloxi)fenil]metanamina (5.90 g, 22.4 mmol) se tomó en 100 mL de 1-pentanol y 25 mL se retiraron por medio de la destilación. La mezcla se enfrió ligeramente y se agregó tripropilamina (6.50 mL, 34.1 mmol) y 4-cloroquinolina (3.63 g, 22.3 mmol). El calentamiento a reflujo se continuó durante 24 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre DCM y Na_2CO_3 al 5%. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró sobre gel de sílice. La SPE, lavando con EA al 50%/Hex y luego eluyendo con MeOH al 10%/DCM, proporcionó un sólido. El sólido se tomó en DCM, se lavó con Na_2CO_3 al 5%, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar un sólido. La recristalización de EA/Hex proporcionó 3.70 g de un sólido incoloro. Rf 0.13 (MeOH al 10%/DCM); p.f. $96.5-97.0^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.55 (d, ^1H , J=5.2 Hz), 7.99 (d, ^1H , J=8.5 Hz), 7.74 (d, ^1H , J=8.4 Hz), 7.63 (m, ^1H), 7.42 (m, ^1H), 7.30 y 6.90 (m, 4H, AA'BB'), 6.47 (d, ^1H , J=5.1 Hz), 5.30 (s amplio, ^1H , NH), 4.44 (m, 2H, AB), 3.95 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 10H), 0.88 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 159.1, 151.3, 149.6, 148.7, 130.2, 129.4, 129.2, 129.2, 124.9, 119.5, 118.9, 115.1, 99.5, 68.3, 47.3, 32.1, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 26.2, 22.9, 14.3.

Ejemplo 69: N-[3-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina



- 3-(Deciloxi)benzaldehído El 1-bromodecano (15.0 mL, 72.6 mmol) se agregó a una mezcla de 3-hidroxibenzaldehído (9.75 g, 79.9 mmol) y K_2CO_3 (12.2 g, 88.4 mmol) en 80 mL de DMF calentada a 50°C utilizando la agitación mecánica. Después de 22 horas, la mezcla se diluyó con H_2O (100 mL) y se extrajo con EA (3x100 mL) y las fases orgánicas se lavaron con Na_2CO_3 al 5% y H_2O (100 mL cada uno), HCl 0.1M (2x100 mL) y salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La evaporación de los componentes volátiles produjo 18.74 g del producto como un aceite de color café. Rf 0.54 (EA al 10%/Hex); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.96 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 4.00 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.80 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 12H), 0.88 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 192.4, 159.9, 138.0, 130.2, 123.5, 122.2, 113.0, 68.5, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 26.2, 22.9, 14.3.
- [3-(Deciloxi)fenil]metanol El borohidruro de sodio (2.63 g, 69.2 mmol) se agregó a una mezcla de 3-(deciloxi)benzaldehído (18.74 g) y 160 mL de MeOH enfriado por medio de un baño de hielo. Después de 1 hora, el hidruro residual se enfrió rápidamente al agregar H_2O y 80 mL de HCl 1M se agregaron lentamente, dando por resultado la precipitación. Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre EA al 50%/Hex y H_2O , Na_2CO_3 al 5% (2x), H_2O y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para proporcionar 21.05 g del producto como un sólido de color café claro. Rf 0.11 (EA al 10%/Hex) 0.28 (EA/tolueno/Hex 1:4:5); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.24 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.60 (s amplio, 2H, AB), 3.94 (t, 2H, J=6.6Hz), 2.55 (s amplio, 1H , OH), 1.78 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 12H), 0.91 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 159.5, 142.7, 129.6, 119.0, 113.8, 113.0, 68.1, 65.2, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.8, 14.3.
- Metanosulfonato de 3-(deciloxi)bencilo La trietilamina (11.8 mL, 84.4 mmol) se agregó a una mezcla de [3-(deciloxi)fenil]metanamina (21.05 g, mmol) y cloruro de metanosulfonilo (6.60 mL, 84.4 mmol) en 120 mL de THF enfriado por medio de un baño de hielo. Un producto precipitado se formó rápidamente. Después de 1 hora, se agregaron 5 mL de H_2O y los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA y H_2O , $NaHCO_3$ saturado, H_2O , HCl 0.1M y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para proporcionar 23.53 g del metanosulfonato de 3-(deciloxi)bencilo como un aceite de color ámbar que se solidificó con el reposo. Rf 0.45 (EA/tolueno/Hex 1:4:5) 120.8, 115.6, 114.8, 71.7, 68.2, 38.4, 32.0, 29.7, 29.7, 29.5, 29.4, 29.4, 26.2, 22.8, 14.3.
- N-[3-(Deciloxi)bencil]ftalimida Una mezcla del metanosulfonato de 3-(deciloxi)bencilo (23.53 g, 68.8 mmol) y ftalimida de potasio (14.0 g, 75.7 mmol) en 90 mL de DMF se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas y a 50-60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con 350 mL de H_2O y se extrajo con EA (3x400 mL). Las fases orgánicas se lavaron con H_2O (3x200 mL) y salmuera (2x200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un sólido incoloro. El sólido se disgregó y se lavó con EA al 10%/Hex para proporcionar 11.40 g de un sólido como un sólido incoloro. Los productos lavados se concentraron parcialmente para proporcionar 6.95 g adicionales de un sólido incoloro. Rf 0.50 (EA al 20%/Hex); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.84 y 7.70 (m, 4H, AA'BB'), 7.21 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.81 (s, 2H, AB), 3.92 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.74 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 12H), 0.88 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 168.2, 159.6, 137.9, 134.2, 132.4, 129.9, 123.6, 120.8, 114.8, 114.1, 68.2, 41.8, 32.1, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.5, 26.2, 22.9, 14.3.
- [3-(Deciloxi)fenil]metanamina El monohidrato de hidrazina (3.90 mL, 80.3 mmol) se agregó en tres porciones a una mezcla de N-[3-(deciloxi)bencil]ftalimida (5.12 g, 13.0 mmol) e IPA calentado a reflujo. Después el material de partida se consumió como se observó por medio de la TLC (30 horas), la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se dividió entre acetato de isopropilo y Na_2CO_3 al 5% y salmuera, y las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. La SPE, lavando con acetato de isopropilo al 50%/Hex y luego eluyendo con MeOH al 3%/DCM + TEA al 2%, proporcionó un material de ninhidrina (+). La concentración parcial y el lavado del producto filtrado con Na_2CO_3 al 5% y el secado sobre Na_2SO_4 proporcionaron 3.25 g de un aceite de color amarillo después del secado *invacuo*.
- N-[3-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina Una mezcla de la [3-(deciloxi)fenil]metanamina (2.54 g, 9.66 mmol), 4-cloroquinolina (1.73 g, 10.62 mmol) y tripropilamina (4.00 mL, 21.0 mmol) en 65 mL de 1-pentanol se calentó a reflujo durante 16 horas. La TLC analítica indicó una cantidad sustancial de [3-(deciloxi)fenil]metanamina sin reaccionar. Se agregó 4-cloroquinolina (0.85 g, 5.21 mmol) y tripropilamina (2.00 mL, 10.5 mmol). Después de 24 horas, la mezcla se enfrió y se agregaron 15 mL de NaOH. Los componentes volátiles se evaporaron, el residuo se tomó en DCM y se lavó con Na_2CO_3 al 5% y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó sobre gel de sílice. La SPE, lavando con EA al 70%/Hex y eluyendo con EA al 50%/Hex+ TEA al 2%, proporcionó 2.62 g de un sólido de color blanco después de la cristalización de IPA. La recristalización de EA al 30%/Hex proporcionó 2.0 g de N-[3-(deciloxi)bencil]quinolin-4-amina como un sólido polvoriento de color blanco. Rf 0.24 (EA al 50%/Hex + TEA al 2%) 0.40 (MeOH al 10%/DCM); p.f. 71.0-72.0°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.55 (d, 1H , J=5.1 Hz), 8.00 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64 (ddd, 1H , J=1.5, 7.0, 8.5 Hz), 7.43 (ddd, 1H , J=1.5, 7.0, 8.5 Hz), 7.28 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H , J=1.8, 8.1 Hz), 6.45 (d, 1H , J=5.5 Hz), 5.38 (m, 1H , NH), 4.49 (m, 2H, AB), 3.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 10H), 0.87 (m, 3H); 159.9, 151.4, 149.6, 148.7, 139.3, 130.3, 130.2, 129.2, 125.0, 119.7, 119.5, 18.95, 114.1, 113.8, 99.6, 68.3, 47.8, 32.1, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 26.3, 22.9, 14.3.

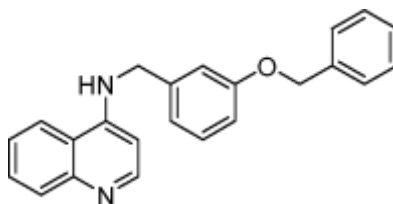
Ejemplo 70: *N*-(3-Fenoxibencil)quinolin-4-amina

Metanosulfonato de 3-fenoxibencilo Una mezcla de alcohol 3-fenoxibencílico (15.44 g, 77.2 mmol) y TEA (13.1 mL, 93.4 mmol) en 180 mL de THF y 100 mL de EA se enfrió utilizando un baño de hielo. Luego, se agregó cloruro de metanosulfonilo (6.60 mL, 84.4 mmol). Un producto precipitado de color blanco se formó rápidamente. Después de 2 horas, se agregaron 5 mL de H₂O y los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x300 mL) y H₂O, NaHCO₃ saturado, H₂O, HCl 0.1M y salmuera (100 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para proporcionar 22.02 g de un aceite incoloro. Rf 0.38 (EA al 30 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.4-7.3 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 2H), 7.1-7.0 (m, 4H), 5.2 (m, 2H, AB), 2.9 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 158.0, 156.7, 135.5, 130.4, 130.1, 124.0, 123.4, 119.5, 119.4, 118.8, 71.0, 38.4.

N-(3-Fenoxibencil)ftalimida Una mezcla de metanosulfato de 3-fenoxibencilo (22.5 g, 80.9 mmol) y ftalimida de potasio (16.4 g, 88.6 mmol) en 200 mL de NMP se agitó a 50°C durante 17 horas utilizando un agitador mecánico. Luego, se agregó H₂O (100 mL) y el material volátil se evaporó. El residuo se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5 % (2x), H₂O, HCl 0.1M y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. La cristalización a partir de la IPA proporcionó 23.55 g de un sólido incoloro. Rf 0.53 (EA al 30 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 y 7.73 (m, 4H, AA'BB'), 7.34-7.24 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 1H), 4.82 (m, 2H, AB); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.1, 157.6, 157.1, 138.4, 134.5, 134.2, 132.2, 130.2, 129.9, 123.8, 123.6, 123.6, 123.2, 119.1, 119.1, 118.1, 41.4.

(3-Fenoxifenil)metanamina El monohidrato de hidrazina (3.50 mL, 72.1 mmol) se agregó a una mezcla de *N*-(3-fenoxibencil)ftalimida (6.28 g, 19.1 mmol) y 200 mL de IPA mientras que se utilizaba la agitación mecánica. La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. Después del reposo durante toda la noche, se había formado un producto precipitado. La mezcla se concentró por medio de la evaporación, y el residuo se dividió entre acetato de isopropilo y Na₂CO₃ al 5 % y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La SPE, lavando con acetato de isopropilo al 50 %/Hex y luego eluyendo con MeOH al 3 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó fracciones que contenían producto de ninhidrina (+). Las fracciones de producto combinadas se lavaron con Na₂CO₃ al 5 %, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3.25 g de un aceite de color amarillo. Rf 0.28 (MeOH al 10 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.25 (m, 3H), 7.12-6.95 (m, 5H), 6.87 (ddd, 1H, J=1.0, 2.5, 8.2 Hz), 3.82 (s amplio, 2H), 2.15 (s amplio, 2H, NH₂).

N-(3-Fenoxibencil)quinolin-4-amina La (3-fenoxifenil)metanamina (2.02 g, 10.2 mmol) se tomó en 60 mL de 1-pentanol y luego se retiraron 15 mL de un material volátil por medio de la destilación. La mezcla se enfrió debajo del punto de ebullición y se agregó tripropilamina (3.80 mL, 19.9 mmol) y 4-cloroquinolina (1.65 g, 10.2 mmol). El calentamiento a reflujo se reasumió. Después de 66 horas, el material volátil se retiró por medio de la evaporación. La mezcla se dividió entre DCM (150, 100 mL) y Na₂CO₃ al 5 % (80 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido. La recristalización de EA/Hex proporcionó 2.08 g de un sólido incoloro. Rf 0.34 (MeOH al 10 %/DCM); p.f. 163.0-164.0°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.54 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.00 (m, 1H), 7.76 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.64 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H, J=2.2, 8.0 Hz), 6.42 (d, 1H, J=5.5 Hz), 5.46 (s amplio, 1H, NH) 4.51 (m, 2H, AB); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 158.2, 156.9, 151.3, 149.5, 148.7, 139.9, 130.5, 130.3, 130.0, 129.3, 125.0, 123.8, 122.2, 119.5, 119.3, 118.9, 118.0, 117.8, 99.7, 47.4.

Ejemplo 71: *N*-[3-(Benciloxi)bencil]quinolin-4-amina

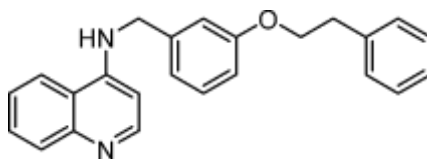
3-(Benciloxi)benzonitrilo Una mezcla de 3-hidroxibenzonitrilo (504 mg, 4.24 mmol), cloruro de bencilo (607 mg, 4.78 mmol) y K₂CO₃ (605 mg, 4.38 mmol) en 2 mL de DMF se hicieron reaccionar durante 42 horas. La mezcla se diluyó con EA al 50 %/Hex y se lavó con Na₂CO₃ al 5 % (2x) y la salmuera se hizo ácida con HCl 1M. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. La FC (EA al 15 %/Hex) proporcionó 780 mg de un aceite incoloro. Rf 0.50 (EA al 20 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43-7.31 (m, 6H), 7.26-7.17 (m, 3H), 5.08 (m, 2H, AB).

[3-(Benciloxi)fenil]metanamina Una mezcla del 3-(benciloxi)benzonitrilo y 30 mL de THF se enfrió por medio de un baño

de hielo. Se agregó LAH (195 mg y luego 190 mg). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla se enfrió por medio de un baño de hielo y se agregaron en sucesión 0.40 mL de H₂O, 0.40 mL de NaOH al 15 % y 1.2 mL de H₂O. La mezcla heterogénea se diluyó con MeOH al 5 %/DCM y se cargó previamente en gel de sílice. La SPE, lavando con MeOH al 5 % y eluyendo con MeOH al 10 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó 672 mg de un aceite incoloro que se solidificó con el reposo. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.48-7.23 (m, 6H), 6.98-6.83 (m, 3H), 5.07 (m, 2H, AB), 3.83 (m, 2H, AB).

La *N*-[3-(benciloxi)bencil]quinolin-4-amina (600 mg) se preparó a partir de la [3-(benciloxi)fenil]metanamina (670 mg, 3.14 mmol), 4-cloroquinolina (767 mg, 4.70 mmol) y DIEA (1.20 mL, 6.88 mmol) en 0.5 mL el DMF se calentó en un tubo sellado. La FC (MeOH al 7 %/DCM) proporcionó 600 mg del producto. R_f 0.38 (MeOH al 10 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.43 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.40-7.22 (m, 7H), 6.99-6.88 (m, 3), 6.53 (s amplio, 1H, NH), 6.34 (d, 1H, J=5.5 Hz), 4.99 (s, 2H), 4.48 (m, 2H, AB).

Ejemplo 72: *N*-(3-Fenetoxibencil)quinolin-4-amina



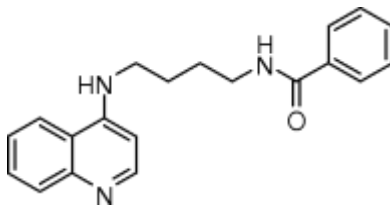
La *N*-(3-fenetoxibencil)quinolin-4-amina se preparó por medio del método para la *N*-[3-(benciloxi)bencil]quinolin-4-amina iniciando con 3-hidroxibenzonitrilo (561 mg, 4.71 mmol), 2-bromoetilbenceno (1.34 g, 7.24 mmol) y K₂CO₃ (1.00 g, 7.25 mmol) en 2 mL de DMF calentada a 60°C.

3-(Fenetoxi)benzonitrilo (454 mg): R_f 0.46 (EA al 20 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.20 (m, 7H), 7.10 (m, 2H), 4.18 (t, 2H, J=6.9 Hz), 3.11 (t, 2H, J=6.9 Hz).

(3-(Fenetoxifenil)metanamina (480 mg): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.20 (m, 6H), 6.87 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.18 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.82 (m, 2H, AB), 3.10 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.16 (s amplio, 2H, NH₂).

N-(3-Fenetoxibencil)quinolin-4-amina (358 mg): R_f 0.12 (MeOH al 5 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.39 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.59 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 6H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H, J=2.4, 8.1 Hz), 6.35 (d, 1H, J=5.5 Hz), 6.26 (s amplio, 1H), 4.48 (m, 2H, AB), 4.12 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.05 (m, 2H).

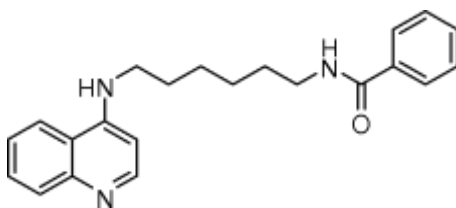
Ejemplo 73: *N*-[4-(Quinolin-4-ilamino)butil]benzamida



N1-(Quinolin-4-il)butano-1,4-diamina Una mezcla de 1,4- butanodiamina (1.54 g, 17.5 mmol), 4-cloroquinolina (357 mg, 2.19 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.87 mmol) se calentó a 130 °C en un tubo sellado durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se tomó en EA y se lavó con Na₂CO₃ al 5 % (3x) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. ¹H NMR (CD₃OD al 20 %/ CDCl₃) δ 8.33 (d, 1H, J=5.5 Hz), 7.86 (ddd, 1H, J=0.5, 1.5, 8.4 Hz), 7.81 (ddd, 1H, J=0.5, 1.2, 8.4 Hz), 7.53 (ddd, 1H, J=1.3, 6.7, 8.4 Hz), 7.33 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 6.29 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.20 (m, 2H), 2.66 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.69 (m, 2H), 1.51 (m, 2H).

N-[4-(Quinolin-4-ilamino)butil]benzamida La *N*¹-(quinolin- 4-il)butan-1,4-diamina (185 mg, 0.86 mmol) se tomó en 5 mL de piridina y la mezcla se concentró. El residuo se tomó en 10 mL de DCM, se enfrió por medio de un baño de hielo y TEA (0.49 mL, 3.5 mmol) y luego se agregó cloruro de benzoilo (0.40 mL, 3.43 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se agregaron 3.43 mL de NaOH 1N y los componentes volátiles se retiraron por medio de la destilación. El residuo se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5 % y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La SPE, lavando con MeOH al 5 %/DCM y eluyendo con MeOH al 15 %/DCM, proporcionó un sólido oleoso. La purificación por medio de la TLC preparativa (MeOH al 15 %/DCM) proporcionó el producto como un sólido. R_f 0.21 (MeOH al 15 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.31 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.10 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.62 (ddd, 1H, J=1.2, 6.6, 8.4 Hz), 7.55-7.39 (m, 4H), 6.51 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.45 (q, 2H, J=7 Hz), 1.86-1.76 (m, 4H).

Ejemplo 74: *N*-[6-(Quinolin-4-ilamino)hexil]benzamida



5

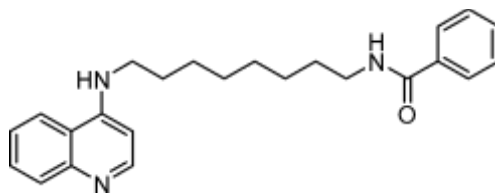
10 N1-(Quinolin-4-il)hexano-1,6-diamina Una mezcla de 1,6- hexanodiamina (2.05 g, 17.7 mmol) y 4-cloroquinolina (297 mg, 1.82 mmol) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se dividió entre EA (3x) y Na₂CO₃ al 5 % (3x) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. ¹H NMR (CD₃OD al 20 %/ CDCl₃) δ 8.39 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.75 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.56 (ddd, 1H, J=1.3, 6.9, 8.4Hz), 7.36 (m, 1H), 6.35 (d, 1H, J=5.4 Hz), 3.26 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 6H).

15

20 N-[6-(Quinolin-4-ilamino)hexil]benzamida N1-(Quinolin-4- il)hexano-1,6-diamina (230 mg, 0.946 mmol) se tomó en 5 mL de piridina y la mezcla se concentró. El residuo se tomó en 10 mL de DCM, se enfrió por medio de un baño de hielo y se agregó TEA (0.53 mL, 3.8 mmol) y luego cloruro de benzoilo (0.44 mL, 3.78 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se agregaron 3.78 mL de NaOH 1N. La mezcla se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por medio de la TLC preparativa (MeOH al 15 %/DCM) proporcionó el producto. El residuo de la concentración del eluato se tomó en DCM, se lavó con Na₂CO₃ al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto. Rf 0.23 (MeOH al 15 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.30 (d, 1H, J=6.0 Hz), 8.09 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 6.94 (t, 1H, J=6 Hz), 6.81 (s amplio, 1H), 6.24 (d, 1H, J=6.2 Hz), 3.40 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 8H).

25

Ejemplo 75: N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]benzamida



30

35

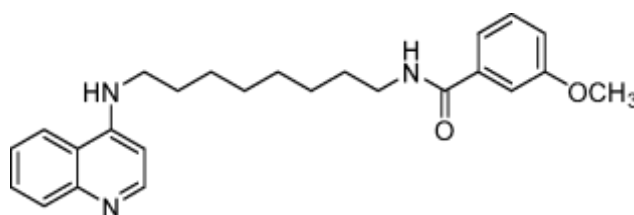
40 N-(8-Aminooctil)benzamida Una mezcla de 1,8-octanodiamina (3.27 g, 22.7 mmol) y benzoato de metilo (0.40 mL, 3.20 mmol) se calentó a 115 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y H₂O. La fase orgánica, la cual contenía una relación molar 1:1 de diamina y monoamida, se concentró. La SPE de fase inversa, lavando con MeOH al 20 % /H₂O y eluyendo con MeOH, proporcionó la fracción del producto, la cual se concentró, se tomó en DCM, se lavó con Na₂CO₃ al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 698 mg del producto. ¹H NMR (CD₃OD al 20 %/ CDCl₃) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.43 (s amplio, 1H, NH), 7.32-7.18 (m, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.27-1.04 (m, 10H).

40

45 N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]benzamida Una mezcla de N- (8-aminooctil)benzamida (357 mg, 1.44 mmol), 4-cloroquinolina (312 mg, 1.91 mmol) y DIEA (0.50 mL, 2.87mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 160°C en un tubo sellado durante 24 hora. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con Na₂CO₃ al 5 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 5 %/DCM y eluyendo con MeOH al 2.5 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó el producto como un aceite, el cual se cristalizó de EtOH. Rf 0.33 (EA al 50 %/Hex + TEA al 2 %); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.33 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.87 (dd, 1H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.58 (ddd, 1H, J=1.5, 6.9, 8.4Hz), 7.48-7.34 (m, 4H), 6.38 (d, 1H, J=5.7 Hz), 3.38-3.26 (m, 4H), 1.74-1.35 (m, 12H).

50

Ejemplo 76: 3-Metoxi-N-[8-(quinolin-4-ilamino)octil]benzamida



55

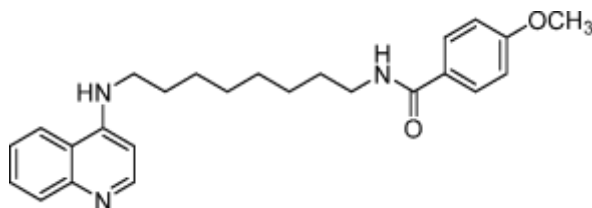
60

65 N-(8-Aminooctil)-3-metoxibenzamida Una mezcla del 3- metoxibenzoato de metilo (863 mg, 5.20 mmol) y 1,8-octanodiamina (6.90 g) se calentó a 110-120 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA (3x60 mL) y H₂O, Na₂CO₃ al 2.5 % (3x) y salmuera (60 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se

concentraron. La NMR mostró que el residuo consistía de una relación 2.3:1 de amida y diamina. La SPE de fase inversa (ODS-gel de sílice), lavando con MeOH al 20 %/H₂O y luego eluyendo con MeOH, proporcionó 1.43 g de un aceite de color amarillo. La NMR mostró que el aceite consistía de una relación 7.3:1 de amida y diamina.

Metoxi-N-[8-(quinolin-4-ilamino)octil]benzamida Una mezcla de la N-(8-aminooctil)-3-metoxibenzamida (540 mg, 1.94 mmol), 4-cloroquinolina (340 mg, 2.08 mmol) y DIEA (0.80 mL, 4.59 mmol) en 2.5 mL de NMP se calentó a 160°C en un tubo sellado durante 3 días. La mezcla se enfrió, se diluyó con EA, se lavó con Na₂CO₃ al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 1 %/DCM y luego eluyendo con MeOH al 7.5 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó el producto como un sólido. R_f 0.19 (EA + TEA al 2 %); p.f. 162-165°C (de MeOH); ¹H NMR (CD₃OD al 20 %/ CDCl₃) δ 8.38 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.04 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.40-7.21 (m, 4H), 6.95 (ddd, 1H, J=1.2, 2.7, 8.1 Hz), 6.85 (m, 1H), 6.36 (d, 1H, J=5.7 Hz), 6.31 (s amplio, 1H, NH), 3.75 (s, 3H), 3.41-3.25 (m, 4H), 1.72-1.16 (m, 12H).

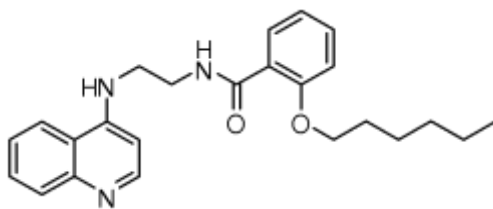
Ejemplo 77: 4-Metoxi-N-[8-(quinolin-4-ilamino)octil]benzamida



N-(8-Aminooctil)-4-metoxibenzamida Una mezcla de 4- metoxibenzoato de metilo (874 mg, 5.26 mmol) y 1,8-octanodiamina (6.18 g) se calentó a 110-120°C durante 4 días. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA (3x60 mL) y H₂O, Na₂CO₃ al 2.5 % (3x) y salmuera (60 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. La SPE de fase inversa (ODS-gel de sílice), lavando con MeOH al 20 %/H₂O y luego eluyendo con MeOH, proporcionó un aceite. El aceite se tomó en DCM y se lavó con Na₂CO₃ al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar 533 mg de un sólido pegajoso de color amarillo. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.77 y 6.96 (m, 4H, AA'BB'), 4.88 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.13 (m, 1H, NH), 2.60 (m, 2H), 1.91 (2xs, 2H, NH₂), 1.62-1.33 (m, 12H).

4-Metoxi-N-[8-(quinolin-4-ilamino)octil]benzamida Una mezcla de N-(8-aminooctil)-4-metoxibenzamida (533 mg, 1.92 mmol) y 7.5 mL de piridina anhidra se evaporó a sequedad. Luego, se agregó 4-cloroquinolina (335 mg, 2.08 mmol) y DIEA (0.80 mL, 4.59 mmol) en 2.5 mL de NMP y la mezcla se calentó a 160°C en un tubo sellado durante 3 días. La mezcla se enfrió, se diluyó con EA, se lavó con Na₂CO₃ al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 1 %/DCM y luego eluyendo con MeOH al 7.5 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó el producto como un sólido. R_f 0.00 (MeOH al 5 %/DCM) 0.20 (EA + TEA al 2 %); ¹H NMR (CD₃OD al 20 %/ CDCl₃) δ 8.30 (d, 1H, J=5.7), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.65 y 6.82 (m, 4H, AA'BB'), 7.53 (ddd, 1H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.33 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 6.32 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.32-3.19 (m, 4H), 1.70-1.25 (m, 12H).

Ejemplo 78: 2-(Hexiloxi)-N-[2-(quinolin-4-ilamino)etil]- benzamida

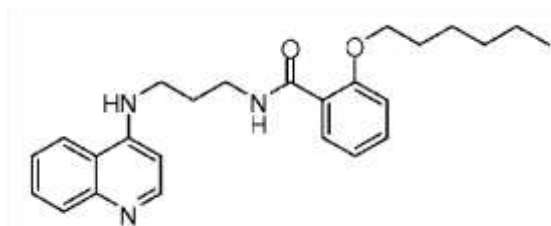


2-(Hexiloxi)benzoato de metilo Una mezcla de salicilato de metilo (7.76 g, 51.1 mmol), K₂CO₃ (8.8 g, 64 mmol) y 1-bromohexano (8.60 mL, 61.5 mmol) en 30 mL de DMF se calentó a 50°C durante 20.5 horas. La mezcla se dividió entre EA/Hex 1:1 (3x150 mL) y HCl 0.2 M, HCl 0.1 M y salmuera (50 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La SPE, lavando con Hex y eluyendo con EA al 20 %/Hex, proporcionó 11.7 g de líquido incoloro.

N-(2-Aminoetil)-2-(hexiloxi)benzamida Una mezcla de 2- (hexiloxi)benzoato de metilo (2.11 g, 8.94 mmol) y 1,2-etanodiamina (5.40 mL, 81.0 mmol) se calentó a 115 °C en un tubo sellado durante 72 hora. Luego, los componentes volátiles se evaporaron *in vacuo*. El residuo se tomó en 10 mL de MeOH y se evaporó *in vacuo* para proporcionar 2.34 g de un líquido de color ámbar. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.84 (m, 1H), 7.45 (ddd, 1H, J=1.9, 7.4, 9.2 Hz), 7.09 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.02 (m, 1H), 4.13 (t, 2H, J=6.5 Hz), 3.47 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 4H), 0.93 (m, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 169.0, 158.5, 134.1, 132.0, 123.7, 122.0, 114.0, 70.4, 43.5, 42.3, 32.9, 30.4, 27.2, 23.9, 14.6.

2-(Hexiloxi)-N-[2-(quinolin-4-ilamino)etil]benzamida La N-(2-aminoetil)-2-(hexiloxi)benzamida (2.34 g, 8.86 mmol) se tomó en 65 mL de 1-pentanol y se retiraron 15 mL por medio de la destilación. La mezcla se enfrió ligeramente y se agregó tripropilamina 3.40 mL, 17.8 mmol) y 4- cloroquinolina (1.60 g, 9.82 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 63 horas. Luego, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5 % y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La FC (MeOH al 5 %/DCM + TEA al 2 %) proporcionó 1.84 g de jarabe café, el cual se solidificó con el reposo. El sólido se enjuagó con Et₂O al 20 %, 33 % y 50 %/Hex y se secó *in vacuo* para proporcionar 1.67 g de un sólido. Rf 0.30 (MeOH al 5 %/DCM + TEA al 2 %); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56-8.51 (m, 2H), 8.28 (dd, 1H, J=1.8, 8.1 Hz), 7.92 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.77 (s amplio, 1H, NH), 6.33 (d, 1H, J=5.1 Hz), 4.06 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.90 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 6H), 0.87 (t, 3H, J=7 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.1, 157.3, 151.2, 150.3, 148.6, 133.5, 132.5, 129.8, 129.1, 124.9, 121.5, 120.9, 120.6, 119.1, 112.5, 98.1, 69.3, 46.1, 39.1, 31.5, 29.2, 26.0, 22.7, 14.2.

Ejemplo 79: 2-(Hexiloxi)-N-[3-(quinolin-4-ilamino)propil]- benzamida

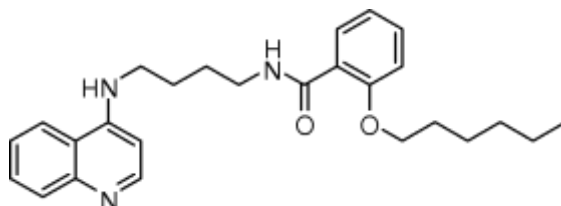


2-(Hexiloxi)-N-[3-(quinolin-4-ilamino)propil]benzamida (1.6g) se preparó por medio del método para 2-(hexiloxi)-N-[4-(quinolin-4-ilamino)butil]benzamida, iniciando con 2- (hexiloxi)benzoato de metilo (2.13 g) y 1,3-diaminopropano (6.00 mL) y utilizando la 4-cloroquinolina (1.70 g).

N-(3-Aminopropil)-2-(hexiloxi)benzamida: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (dd, 1H, J=1.8, 7.7 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J=1.8, 7.3, 9.2 Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.02 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 4H), 0.93 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168.8, 158.5, 134.1, 132.0, 123.6, 122.0, 114.0, 70.4, 40.0, 38.2, 33.9, 32.9, 30.4, 27.2, 23.9, 14.6.

2-(Hexiloxi)-N-[3-(quinolin-4-ilamino)propil]benzamida: Rf 0.08 (MeOH al 5 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.50 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.25 (dd, 1H, J=1.8, 7.7 Hz), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.01- 7.98 (m, 1H), 7.93 (dd, 1H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.58 (ddd, 1H, J=1.1, 7.0, 8.1 Hz), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.92 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.49-6.46 (t, 1H, J=6 Hz, NH), 6.39 (d, 1H, J=5.5 Hz), 4.03 (t, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.64 (s amplio, 1H, NH), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 6H), 0.89-0.86 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 166.8, 157.2, 151.0, 150.0, 148.7, 133.1, 132.4, 129.7, 129.1, 124.7, 121.4, 21.3, 120.4, 119.3, 112.4, 98.3, 69.2, 39.6, 39.6, 36.8, 31.6, 29.3, 28.7, 26.0, 22.7, 14.1.

Ejemplo 80: 2-(Hexiloxi)-N-[4-(quinolin-4-ilamino)butil]- benzamida

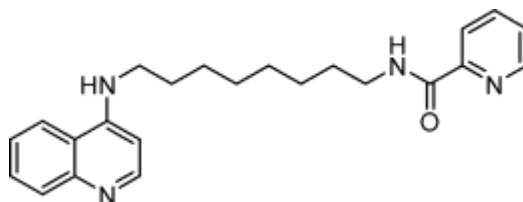


N-(4-Aminobutil)-2-(hexiloxi)benzamida Una mezcla de 1,4- diaminobutano (5.37 g, 61 mmol) y 2-(hexiloxi)benzoato de metilo (1.80 g, 7.63 mmol) se calentó a 110 °C en un tubo sellado durante 48 horas. La mezcla se dividió entre acetato de isopropilo (3x125 mL) y H₂O (100 mL), Na₂CO₃ al 5 % (2x100 mL) y salmuera (100 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar 2.10 g de jarabe incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15 (dd, 1H, J=7.7, 1.8 Hz), 8.01 (s amplio, 1H), 7.33 (ddd, 1H, J=9.2, 7.3, 1.8 Hz), 6.98 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, J=8.4 Hz), 4.04 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 4H), 1.32-1.25 (m, 4H), 1.12 (s amplio, 2H), 0.86 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.3, 157.0, 132.6, 132.2, 121.6, 121.1, 112.2, 69.0, 42.0, 39.6, 31.6, 31.3, 29.3, 27.1, 26.0, 22.6, 14.0.

2-(Hexiloxi)-N-[4-(quinolin-4-ilamino)butil]benzamida La N- (4-aminobutil)-2-(hexiloxi)benzamida se tomó en 60 mL de 1-pentanol y se retiraron 15 mL de líquido volátil por medio de la destilación. La mezcla se enfrió ligeramente y se agregó tripropilamina (2.70 mL, 14.2 mmol) y 4-cloroquinolina (1.29 g, 7.91 mmol). El calentamiento a reflujo se reasumió durante 42

horas. La mezcla enfriada se concentró y se dividió entre DCM y Na_2CO_3 al 5 % y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se tomó en EA y luego se concentró nuevamente. El aceite resultado se solidificó con el reposo. El sólido se disgregó y se lavó con Et₂O al 20 %, 50 % y 100 %/Hex. El secado *in vacuo* proporcionó 1.53 g de un sólido de color amarillo-gris. Rf 0.21 (MeOH al 5 %/DCM + TEA al 2 %); ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.53 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.24 (dd, 1H, J=1.9, 7.7 Hz), 8.16 (m, 1H, NH), 7.95 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.85 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.61 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.41 (d, 1H, J=5.1 Hz), 5.44 (s amplio, 1H, NH), 4.08 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 4H), 0.86 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 165.9, 157.2, 151.2, 149.9, 148.7, 133.0, 132.5, 130.1, 129.1, 124.8, 121.5, 121.4, 119.8, 119.0, 112.4, 98.9, 69.2, 43.2, 39.3, 31.7, 29.4, 28.0, 26.2, 26.1, 22.8, 14.2.

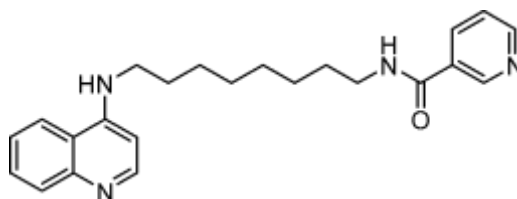
Ejemplo 81: N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]picolinamida



N-(8-Aminoocetil)picolinamida Una mezcla de 1,8- octanodiamina (8.19 g, 56.9 mmol) y picolinato de metilo (970 mg, 7.08 mmol) se calentó a 130°C durante 60 horas. La mezcla se enfrió, se tomó en metanol y se evaporó sobre gel de sílice. El gel de sílice pre-cargado se cargó en la parte superior de una columna de evaporación instantánea y se eluyó utilizando MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %. La concentración de las fracciones que contenían el producto proporcionó 1.28 g de líquido. Rf 0.23 (MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %); ¹H NMR (CD₃OD al 20 %/ CDCl₃) δ 8.5 (ddd, 1H, J=1.0, 1.7, 4.9 Hz), 8.2 (m, 1H), 8.0 (s amplio, 1H, NH), 7.8 (m, 1H), 7.4 (ddd, 1H, J=1.5, 4.9, 7.7 Hz), 3.43 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.17 (s amplio, 2H, NH₂), 1.65-1.28 (m, 12H).

N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]picolinamida Una mezcla de N-(8-aminoocetil)picolinamida (557 mg, 2.24 mmol), 4-cloroquinolina (544 mg, 3.34 mmol), DIEA (1 mL, 6 mmol) y 0.5 mL de DMF se calentó a 140°C en un tubo sellado durante 89 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por medio de la FC (MeOH al 8%/DCM) para proporcionar 520 mg del producto. Rf 0.38 (MeOH al 10 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.6 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.1-7.9 (m, 3H), 7.7 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.3 (d, 1H), 3.4-3.3 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.3-1.0 (m, 8H).

Ejemplo 82: N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]nicotinamida

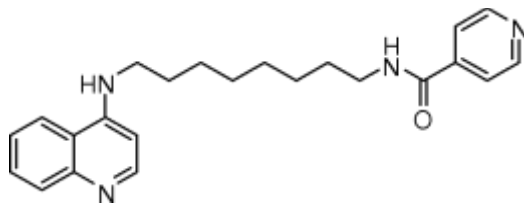


N-(8-Aminoocetil)nicotinamida Una mezcla de 1,8- diaminoocetano (9.78 g, 67.0 mmol) y nicotinato de metilo (1.50 g, 10.9 mmol) se calentó a 84 °C durante 16 horas y 110-120 °C durante 56 horas adicionales. La mezcla enfriada se separó por medio de la SPE, lavando con MeOH al 5 %/DCM + TEA al 2 % para retirar la octano-1,8-bis(amida) y el nicotinato de metilo residual y luego con MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 % para eluir las fracciones de producto de ninhidrina (+). Las fracciones de producto se concentraron, se tomaron en DCM, se lavaron con Na_2CO_3 al 5 %, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se secaron para proporcionar 2.07 g de un sólido de color amarillo pálido. Rf 0.10 (MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %); ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.95 (dd, 1H, J=0.8, 2.2 Hz), 8.67 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.38 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.60 (t, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.47-1.33 (m, 10H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 167.8, 152.7, 149.2, 137.1, 132.4, 125.3, 42.8, 41.3, 34.1, 30.7, 30.6, 28.2, 28.2, 22.2.

N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]nicotinamida La N-(8- aminoocetil)nicotinamida (5.66 g, 22.7 mmol) se tomó en 100 mL de 1-pentanol y luego se retiraron 50 mL de un material volátil por medio de la destilación. La mezcla se enfrió debajo del punto de ebullición y se agregó tripropilamina (9.50 mL, 49.8 mmol) y 4-cloroquinolina (4.08 g, 25.0 mmol). El calentamiento a reflujo se reasumió. Después de 22 horas, el material volátil se retiró por medio de la evaporación. La mezcla se dividió entre DCM (175, 2x100 mL) y una combinación de 25 mL de NaOH 1N y 25 mL de Na_2CO_3 al 5 %. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un jarabe oscuro. Dos cristalizaciones de MeOH/ H₂O y el secado *in vacuo* sobre P₂O₅ proporcionaron 2.31 g de un sólido de color canela. Rf 0.56 (MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %); p.f. 139.5- 141.0°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.97 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.61 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.35 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.19 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.14 (ddd, 1H, J=1.4, 2.2, 7.7 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=1.1, 8.5 Hz), 7.57 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (ddd, 1H, J=1.4, 7.0, 8.4 Hz), 7.16 (t, 1H, J=5 Hz), 6.40 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.27-3.22 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.30 (m, 8H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 164.6, 151.6, 150.4, 150.2, 148.3, 148.0,

134.8, 130.1, 128.7, 123.7, 123.4, 121.7, 118.8, 98.0, 42.4, 39.2, 29.0, 28.8, 28.7, 27.8, 26.6, 26.4.

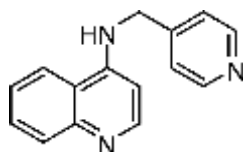
Ejemplo 83: *N*-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]isonicotinamida



N-(8-Aminooctil)isonicotinamida Una mezcla de 1,8- diaminooctano (7.66 g, 53 mmol) y isonicotinato de metilo (910 mg, 6.64 mmol) se calentó a 130°C durante 60 horas. La mezcla enfriada se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5 % y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La FC (MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %) proporcionó 539 mg de un sólido oleoso. R_f 0.15 (MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %); ¹H NMR (CD₃OD al 20 %/ CDCl₃) δ 8.59 y 7.66 (m, 4H, AA'BB'), 3.33 (m, 2H), 3.10 (m, 1H, NH), 2.78 (m, 2H), 1.85 (s, 2H, NH₂), 1.57-1.24 (m, 12H).

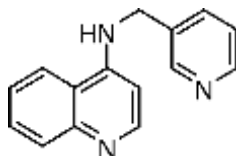
N-[8-(Quinolin-4-ilamino)octil]isonicotinamida Una mezcla de *N*-(8-aminooctil)isonicotinamida (539 mg, 2.16 mmol), 4-cloroquinolina (536 mg, 3.29 mmol), DIEA (2 mL, 12 mmol) y 0.5 mL de DMF se calentó a 140°C en un tubo sellado durante 89 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por medio de la FC (MeOH al 8 %/DCM) para proporcionar 113 mg del producto. R_f 0.13 (MeOH al 10 %/DCM); ¹H NMR (CD₃OD al 20 %/CDCl₃) δ 8.58 y 7.62 (m, 4H, AA'BB'), 8.35 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.83 (dd, 1H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.71 (m, 1H), 7.55 (ddd, 1H, J=1.3, 7.0, 8.2 Hz), 7.35 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 6.34 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.37-3.21 (m, 4H), 1.70-1.22 (m, 12H).

Ejemplo 84: *N*-(Piridin-4-ilmetil)quinolin-4-amina



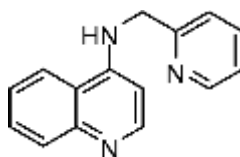
La *N*-(piridin-4-ilmetil)quinolin-4-amina se preparó siguiendo el método para la *N*-(piridin-2-ilmetil)quinolin-4-amina. R_f 0.29 (MeOH al 5 %/DCM + TEA al 2 %); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.51-8.47 (m, 2H), 8.39 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H, J=1.0, 8.4 Hz), 7.59 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 7.40 (ddd, 1H, J=1.5, 6.9, 8.4 Hz), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.61 (s amplio, 1H), 6.19 (d, 1H, J=5.4 Hz), 4.56 (s amplio, 2H).

Ejemplo 85: *N*-(Piridin-3-ilmetil)quinolin-4-amina



La *N*-(piridin-3-ilmetil)quinolin-4-amina se preparó siguiendo el método para la *N*-(piridin-2-ilmetil)quinolino-4-amina. R_f 0.36 (MeOH al 5 %/DCM + TEA al 2 %); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.56 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.45 (dd, 1H, J=1.7, 5.0 Hz), 8.41 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.91 (dd, 1H, J=1.0, 8.4 Hz), 7.61 (ddd, 1H, J=1.7, 2.0, 7.9 Hz), 7.54 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 8.2 Hz), 7.33 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 7.17 (dd, 1H, J=5.0, 7.9 Hz), 6.61 (s amplio, 1H), 6.29 (d, 1H, J=5.5 Hz), 4.50 (m, 2H, AB).

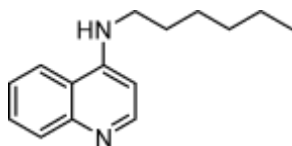
Ejemplo 86: *N*-(Piridin-2-ilmetil)quinolin-4-amina



Una mezcla de 4-cloroquinolina (228 mg, 1.40 mmol), 2-(aminometil)piridina (144 mg, 1.33 mmol) y DIEA (0.50 mL) se calentó a 130 °C en un tubo sellado durante 48 hora. Luego, la mezcla se enfrió, se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La FC (MeOH al 3 %/DCM + TEA al 2 %) proporcionó fracciones

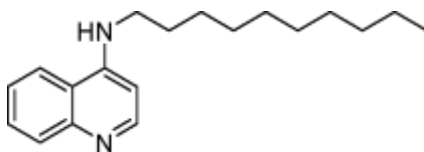
que contenían producto, las cuales se concentraron. El residuo se tomó en DCM y se lavó con Na_2CO_3 al 5 %, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto. Rf 0.54 (MeOH al 5 %/DCM + TEA al 2 %); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.57-8.54 (m, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 7.99- 7.91 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.37 (ddd, 1H, $J=1.2$, 6.9, 8.1 Hz), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.03 (s amplio, 1H), 6.32 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 4.52 (m, 2H, AB).

Ejemplo 87: *N*-Hexilquinolin-4-amina



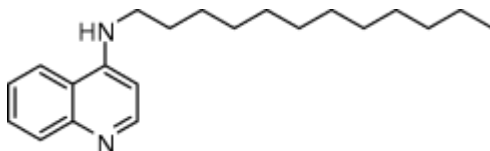
Una mezcla de 4-cloroquinolina (248 mg, 1.52 mmol) y 1-hexilamina (2 mL, 15 mmol) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 2 días, 120 - 130°C durante 2 días y 150°C durante 1 día. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5 % y salmuera y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. La SPE, lavando con EA al 25 %/Hex y eluyendo con MeOH al 12 %/DCM, seguida por la purificación de nuevo por medio de la TLC preparativa (MeOH al 10 %/DCM), proporcionó el producto como un aceite. Rf 0.16 (MeOH al 5 %/DCM); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.48 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 7.97 (dd, 1H, $J=1.0$, 8.4 Hz), 7.87 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.60 (ddd, 1H, $J=1.5$, 6.9, 8.4 Hz), 7.40 (ddd, 1H, $J=1.2$, 6.9, 8.4 Hz), 6.40 (d, 1H, $J=5.7$ Hz), 5.66 (s amplio, 1H, NH), 3.32 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.46-1.26 (m, 6H), 0.89 (m, 3H).

Ejemplo 88: *N*-(Decil)quinolin-4-amina



Una mezcla de 1-aminodecano (4.36 g, 27.8 mmol), tripropilamina (8.00 mL, 42.0 mmol) y 4-cloroquinolina (4.55 g, 27.9 mmol) en 25 mL de 1-pentanol se calentó a reflujo durante 3 días. Luego, los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se tomó en DCM (150 mL) y se lavó con Na_2CO_3 al 5 % (100 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar un líquido oscuro. La SPE, eluyendo con MeOH al 1 % y luego 5 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó las fracciones de producto que se concentraron, se dividieron entre DCM (150, 100 mL) y Na_2CO_3 al 5 % (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La recristalización de EA/Hex proporcionó 4.14 g de un sólido incoloro. Rf 0.30 (MeOH al 5 %/DCM + TEA al 2 %); p.f. 79.0 - 80.0°C ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.56 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 7.97 (dd, 1H, $J=1.1$, 8.4 Hz), 7.72 (m, 1H), 7.62 (ddd, 1H, $J=1.4$, 7.0, 8.4 Hz), 7.41 (m, 1H), 6.43 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 4.97 (s amplio, 1H, NH), 3.31 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 12H), 0.88 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 152.2, 149.9, 149.6, 129.2, 128.2, 125.0, 122.7, 121.0, 102.4, 62.0, 51.8, 32.6, 28.0, 25.7, 22.4, 14.0.

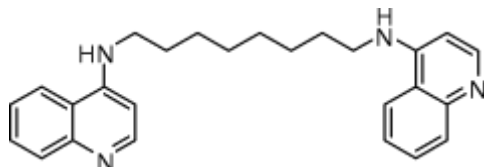
Ejemplo 89: *N*-(Dodecil)quinolin-4-amina



Una mezcla de 4-cloroquinolina (3.25 g, 19.9 mmol), 1-dodecilamina (3.80 g, 20.5 mmol) y tripropilamina (5.90 mL, 30.9 mmol) en 30 mL de 1-pentanol se calentó a reflujo durante 16.5 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron *in vacuo*. El residuo se dividió entre DCM (150, 100 mL) y una mezcla de NaOH 1N y Na_2CO_3 al 5 % (20 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cristalización de EA al 10 %/Hex helado, el lavado del sólido recolectado con Et_2O al 20 %/Hex helado, proporcionaron 4.95 g de un sólido incoloro (p.f. 81.5 - 82.0°C). La LC/MS (230 nm) indicó la presencia de 5-10 % de impureza. La SPE (TEA al 1 %/EA) separó una impureza con predominantemente hidrógenos de arilo por medio de la NMR. El producto se recristalizó de EA al 10 %/Hex helado para proporcionar 4.70 g de un sólido incoloro. Rf 0.12 (MeOH al 10 %/DCM); p.f. 80.5 - 81.5°C ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.56 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.97 (dd, 1H, $J=1.1$, 8.4 Hz), 7.72 (m, 1H), 7.62 (ddd, 1H, $J=1.5$, 7.0, 8.5 Hz), 7.42 (ddd, 1H, $J=1.5$, 7.0, 8.5 Hz), 6.42 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 4.98 (s amplio, 1H, NH), 3.31 (m, 2H), 1.76 (p, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.47 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 16H),

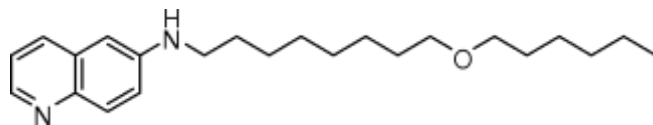
0.88 (t, 3H, J=6.8 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 151.3, 149.8, 148.7, 130.3, 129.1, 124.7, 119.3, 118.9, 99.0, 43.5, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.2, 27.4, 22.9, 14.3.

Ejemplo 90: N^1, N^8 -Di(quinolin-4-il)octano-1,8-diamina



Una mezcla de 1,8-octanodiamina y 4-cloroquinolina en exceso y DIEA en NMP se calentó a 160 °C en un tubo sellado durante 3 días. La mezcla se enfrió y se purificó por medio de la SPE, lavando con MeOH al 1 %/DCM y luego eluyendo con MeOH al 7.5 %/DCM + TEA al 2 % para proporcionar el producto como un sólido. Rf 0.05 (EA + TEA al 2 %); ^1H NMR (CD_3OD al 20 %/ CDCl_3) δ 8.32 (d, 2H, J=5.7 Hz), 7.85-7.80 (m, 4), 7.58 (ddd, 2H, J=1.2, 6.9, 8.2 Hz), 7.38 (ddd, 2H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 6.37 (d, 2H, J=5.7 Hz), 3.38-3.25 (m, 4H), 1.73-1.24 (m, 12H).

Ejemplo 91: N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-6-amina

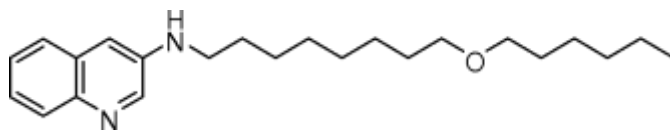


Ácido 8-(hexiloxi)octanoico Aproximadamente 6.0 mL de reactivo de Jones se agregaron a una mezcla de 8-(hexiloxi)octan-1-ol (2.1 g, 9.1 mmol) y 50 mL de DCM enfriado por medio de un baño de hielo, después de lo cual no persistió el color verde de la mezcla. Luego, la mezcla se lavó con H_2O y HCl 0.1M y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se diluyó con 5 mL de MeOH, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, lavando la almohadilla con MeOH al 5 %/DCM y se concentró. La FC (MeOH al 5 %/DCM) proporcionó 1.6 g de producto. Rf 0.3 (MeOH al 5 %/DCM); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.4 (t, 4H), 2.3 (m, 2H), 1.7-1.4 (m, 6H), 1.4-1.2 (m, 12H), 0.9 (m, 3H).

8-(Hexiloxi)-N-(quinolin-6-il)octanamida Una mezcla de 6- aminoquinoline (0.5 g, 3.5 mmol), ácido 8 (hexiloxi)octanoico (847 mg, 3.47 mmol), 1- hidroxibenzotriazol (469 mg, 3.47 mmol), 4- dimetilaminopiridina (42 mg, 0.3 mmol) y EDC (663 mg, 3.47 mmol) en 20 mL de DCM se hizo reaccionar hasta que el material de partida se consumió, como se observó por medio de la TLC. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre EA y H_2O , Na_2CO_3 al 5 %, H_2O y salmuera y las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La FC (EA al 50 %/Hex) proporcionó 225 mg del producto. Rf 0.4 (EA al 50 %/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.8 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.9 (s, 1H, NH), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 3.4 (t, 4H), 2.4 (t, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 12H), 0.85 (m, 3H).

N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-6-amina Una mezcla de 8- (hexiloxi)-N-(quinolin-6-il)octanamida (171 mg, 0.46 mmol) y 20 mL de THF se enfrió por medio de un baño de hielo antes de que se agregaran 70 mg de hidruro de litio- aluminio. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, la mezcla se enfrió de nuevo y se agregaron cuidadosamente 0.7 mL de H_2O , 0.7 mL de NaOH al 15 % y 2.1 mL de H_2O . La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavando con MeOH al 5 %/DCM y el producto filtrado se concentró. El residuo se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5 % y salmuera, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La FC (EA al 50 %/Hex) proporcionó 100 mg del producto. Rf 0.3 (EA al 50 %/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.6 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 3.4 (t, 4H), 3.2 (t, 2H), 1.8-1.2 (m, 20H), 0.85 (t, 3H).

Ejemplo 92: N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-3-amina

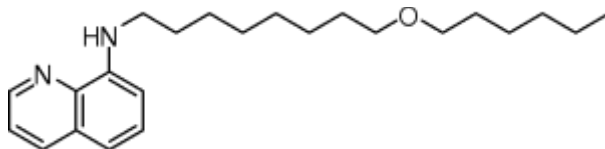


La N-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-3-amina (66 mg) se preparó siguiendo el método para la N-[8-(hexiloxi)octil]quinolin- 6-amina iniciando con 3-aminoquinolina (728 mg).

8-(Hexiloxi)-N-(quinolin-3-il)octanamida: ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.05 (s amplio, 1H), 8.95 (s amplio, 1H), 8.5 (s amplio, 1H, NH), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7-7.5 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.2 (m, 16H), 0.85 (t, 3H).

206-181 N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-3-amina ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.6 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 4.3 (s amplio, 1H, NH), 3.5-3.3 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 1.8-1.2 (m, 20H), 0.9 (m, 3H).

Ejemplo 93: N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-8-amina

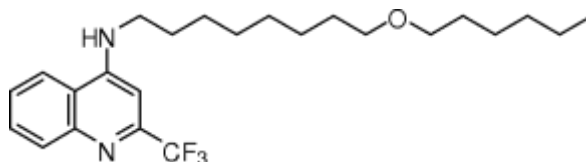


N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-8-amina (58 mg) se preparó siguiendo el método para la N-[8-(hexiloxi)octil]quinolin-6-amina iniciando con 8-aminoquinolina (472 mg).

8-(Hexiloxi)-N-(quinolin-8-il)octanamida: Rf 0.7 (EA al 10 %/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.8 (s amplio, 1H, NH), 8.85-8.75 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 7.6-7.4 (m, 3H), 3.4 (m, 4H), 2.6 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.2 (m, 16H), 0.9 (m, 3H).

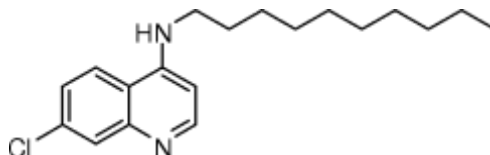
N-[8-(Hexiloxi)octil]quinolin-8-amina: Rf 0.6 (EA al 50 %/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.7 (d, 1H), 8.1 (s amplio, 1H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 3.5-3.3 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.2 (m, 18H), 0.9 (m, 3H).

Ejemplo 94: N-[8-(Hexiloxi)octil]-2-(trifluorometil)-quinolin-4-amina



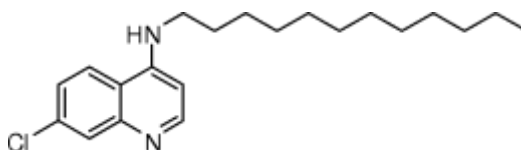
Una mezcla de 8-(hexiloxi)octan-1-amina (350 mg, 1.53 mmol), 4-cloro-2-trifluorometilquinolina (420 mg, 1.81 mmol) y TEA (0.32 mL, 1.84 mmol) en 1 mL de NMP se calentó a 150 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5 %. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por medio de la TLC preparativa proporcionó el producto. Rf 0.38 (EA al 20 %/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.01 (m, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.62 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 8.4 Hz), 7.42 (ddd, 1H, J=1.2, 7.0, 8.4 Hz), 6.65 (s, 1H), 5.45 (m, 1H, NH), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 1.76-1.18 (m, 20H), 0.85 (m, 3H).

Ejemplo 95: 7-Cloro-N-decilquinolin-4-amina



La 7-cloro-N-decilquinolin-4-amina (8.10 g) se preparó siguiendo el método para la 7-cloro-N-dodecilquinolin-4-amina, iniciando con 5.18 g de 1-decilamina y 6.53 g de 4,7-dicloroquinolina. p.f. 102.5-103.0°C (EA/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 88.5 (d, 1H, J=5.5 Hz), 7.9 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.6 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.3 (m, 1H), 6.4 (d, 1H, J=5.5 Hz), 5.1 (m amplio, 1H, NH), 3.3 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.5-1.3 (m, 14H), 0.8 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 152.2, 149.9, 149.4, 134.9, 129.0, 125.4, 121.1, 117.3, 99.2, 43.5, 32.1, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.1, 27.3, 22.9, 14.3.

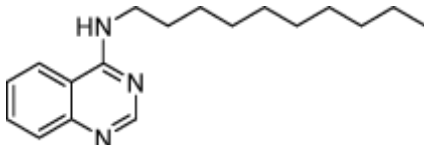
Ejemplo 96: 7-Cloro-N-dodecilquinolin-4-amina



Una mezcla de 1-dodecilamina (4.57 g, 24.7 mmol), tripropilamina (9.4 mL, 49 mmol), 4,7-dicloroquinolina (4.89 g, 24.7 mmol) y 50 mL de 1-pentanol se calentó a reflujo durante 22 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5 % y salmuera y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La SPE (EA al 50 %/Hex) proporcionó el producto como un sólido de color amarillo. El producto se tomó en DCM, se lavó con Na_2CO_3 al 5 %, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto se cristalizó de EA al 20 %/Hex helado para proporcionar 7.50 g de un sólido incoloro. Rf 0.30 (EA al 50 %/Hex); p.f. 95.0-97.0°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.5 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.9 (d,

1H, J=1.9 Hz), 7.6 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.3 (m, 1H), 6.39 (d, 1H, J=5.5 Hz), 5.0 (m amplio, 1H, NH), 3.3 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 20H, 0.9 (m, 3H)); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 152.3, 149.9, 149.4, 135.0, 129.1, 125.4, 121.0, 117.3, 99.3, 43.5, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.1, 27.3, 22.9, 14.3.

5 Ejemplo 97: *N*-(Decil)quinazolin-4-amina



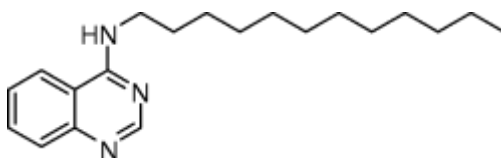
10

15

20

Una mezcla de 4-cloroquinazolina (6.90 g, 42.1 mmol), 1-decilamina (10.8 mL, 54.3 mmol) y TEA (8.90 mL, 62.7 mmol) en 50 mL de IPA se calentó a reflujo durante 6 horas, luego se dejó reposar durante toda la noche. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se tomó en DCM y se lavó con una mezcla de 20 mL de NaOH 1N y 20 mL de Na₂CO₃ al 5 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, lavando con MeOH al 5 %/DCM. El producto filtrado se concentró para proporcionar un sólido. El sólido se lavó con porciones de 25 mL y 10 mL de Et₂O al 20 %/Hex, luego se secó *in vacuo* para proporcionar 11.22 g de un sólido incoloro. R_f 0.41 (MeOH al 10 %/DCM); p.f. 72.5-73.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H, J=1.1, 8.8 Hz), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 5.83 (s amplio, 1H, NH), 3.65 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.46-1.25 (m, 14H), 0.86 (t, 3H, J=7.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.7, 155.7, 149.6, 132.7, 128.8, 126.1, 120.6, 115.2, 41.6, 32.1, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 27.6, 22.9, 14.3.

Ejemplo 98: *N*-Dodecilquinazolin-4-amina



25

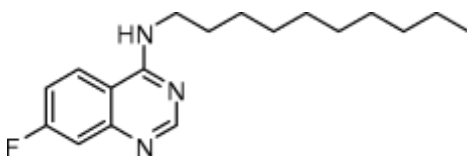
30

35

40

La 1-dodecilamina (4.20 g, 22.7 mmol) se tomó en 45 mL de IPA y se retiraron 10 mL por medio de la destilación. Luego, la mezcla se enfrió ligeramente y se agregó TEA (6.5 mL, 46 mmol) y 4-cloroquinazolina (3.72 g, 22.7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. Luego, la mayoría de los componentes volátiles se retiraron por medio de la destilación. El residuo se dividió entre DCM (150, 100 mL) y una mezcla de NaOH 1N y Na₂CO₃ al 5 % (20 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La SPE (gradiente escalonado de EA al 30, 50 y 60 %/Hex) proporcionó fracciones que contenían producto que se concentraron, se tomaron en DCM, se lavaron con Na₂CO₃ al 5 %, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a un jarabe. La cristalización de EA al 30 %/Hex helado proporcionó 6.05 g de un sólido incoloro. R_f 0.20 (EA al 50 %/Hex); p.f. 74.0-75.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 5.76 (s amplio, 1H, NH), 3.65 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.46-1.25 (m, 18H), 0.87 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.6, 155.7, 149.6, 132.7, 128.9, 126.1, 120.6, 115.1, 41.6, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.6, 29.5, 27.3, 22.9, 14.3.

Ejemplo 99: *N*-Decil-7-fluoroquinazolin-4-amina



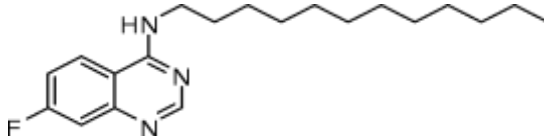
45

50

55

Una mezcla de 1-decilamina (1.2 mL, 6.0 mmol), 4-cloro-7-fluoroquinazolina (1.1 g, 6.0 mmol) y TEA (1.3 mL, 9.3 mmol) en 10 mL de IPA se calentó a reflujo durante 6 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre DCM (400, 300 mL) y Na₂CO₃ al 5 % (400 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice, lavando con MeOH al 10 %/DCM, y se concentró. El producto se cristalizó de EA/Hex.

Ejemplo 100: *N*-Dodecil-7-fluoroquinazolin-4-amina

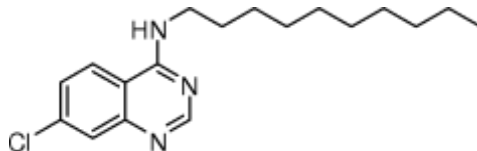


60

65

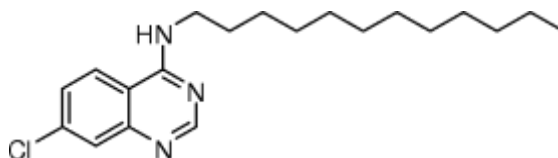
La N-dodecil-7-fluoroquinazolin-4-amina se hizo a partir de 1-dodecilamina (1.2 mL, 5.2 mmol), 4-cloro-7-fluoroquinazolina (1.0 g, 5.5 mmol) y TEA (1.2 mL, 8.6 mmol) en 10 mL de IPA siguiendo el método para la preparación de N-decil-7-fluoroquinazolin-4-amina.

Ejemplo 101: 7-Cloro-N-decilquinazolin-4-amina



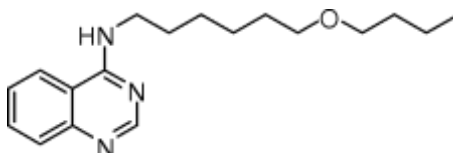
La 7-cloro-N-decilquinazolin-4-amina se hizo a partir de la 1-decilamina (1.5 mL, 7.0 mmol), 4,7-dicloroquinazolina (1.4 g, 7.0 mmol) y TEA (2.0 mL, 14 mmol) en 15 mL de IPA siguiendo el método para la preparación de N-decil-7-fluoroquinazolin-4-amina.

Ejemplo 102: 7-Cloro-N-dodecilquinazolin-4-amina



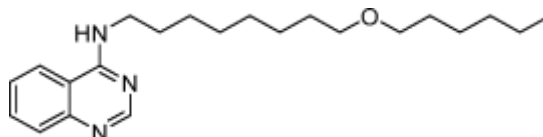
La 7-cloro-N-dodecilquinazolin-4-amina se hizo a partir de 1-dodecilamina (1.3 g, 7.0 mmol), 4,7-dicloroquinazolina (1.4 g, 7.0 mmol) y TEA (2.0 mL, 14 mmol) en 15 mL de IPA siguiendo el método para la preparación de N-decil-7-fluoroquinazolin-4-amina.

Ejemplo 103: N-(6-Butoxihexil)quinazolin-4-amina



La 6-butoxihexan-1-amina (7.20 g, 41.1 mmol) se tomó en 200 mL y se retiraron 50 mL por medio de la destilación. La mezcla se enfrió ligeramente y se agregó TEA (17.4 mL, 124 mmol) y 4-cloroquinazolina (11.11 g, 67.7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 38 horas, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. Los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre DCM (150, 2x50 mL) y una mezcla de 40 mL en NaOH 1N y 40 mL de Na₂CO₃ al 5 %. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron sobre gel de sílice. La SPE, lavando con EA al 30 %/Hex y eluyendo con EA al 60 %/Hex, proporcionó un jarabe de color amarillo que se cristalizó de EA al 10 %/Hex a -20°C para proporcionar 4.64 g de un sólido incoloro. R_f 0.25 (EA al 50 %/Hex); p.f. 40-46 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.46 (ddd, 1H, J=1.4, 7.3, 8.4 Hz), 6.12 (s amplio, 1H, NH), 3.66 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.62-1.30 (m, 10H), 0.90 (t, 3H, J=7.3 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.8, 155.2, 148.6, 133.0, 128.1, 126.3, 120.9, 115.0, 70.9, 70.9, 41.6, 32.0, 29.8, 29.4, 27.1, 26.2, 19.6, 14.1.

Ejemplo 104: N-[8-(Hexiloxi)octil]quinazolin-4-amina



8-(Hexiloxi)octan-1-ol El 1,8-octanodiol (201.4 g, 1.38 mol) se tomó en 1.3 L de IPA y se retiraron 250 mL de material volátil por medio de la destilación. La mezcla se dejó enfriar debajo del punto de ebullición y se agregó metal sódico (6.9 g, 0.30 mol) en porciones mientras se mantenía un manto de argón. Después de que se completó la adición, la mezcla se hirvió durante una hora y luego se dejó a agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó 1-bromohexano (32.2 mL, 0.23 mol) en una corriente lenta. Después de 25 horas, la mezcla se calentó moderadamente. Se comenzó a formar un producto precipitado. Después de 2 días de calentamiento, la mezcla se calentó para destilar 400 mL de material volátil. Luego, el calentamiento se detuvo y se agregaron 16 g de NH₄Cl en 48 mL de H₂O. Después de 1 hora, la destilación se reasumió y se recolectaron 450 mL de producto destilado. El calentamiento se detuvo y 214 g de

gel de sílice se agregaron a la mezcla caliente. La mezcla caliente se combinó bien y se enfrió. El diol en exceso se retiró por medio de la SPE utilizando EA al 30 %/Hex, lo cual proporcionó 25.9 g de un aceite de color amarillo claro que contenía el producto deseado. Rf 0.19 (EA al 20 %/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.63-3.58 (m, 2H), 3.37 (t, 4H, J=6.7 Hz), 1.66 (s amplio, 1H, OH), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.30-1.28 (m, 14H), 0.87 (t, 3H, J=6.6 Hz). El 1,8-octanodiol se recuperó por medio de la eluyendo con MeOH al 5 %/DCM, la evaporación del solvente y la cristalización de tres producciones de EA/Hex, lo cual proporcionó 182.4 g de un sólido incoloro.

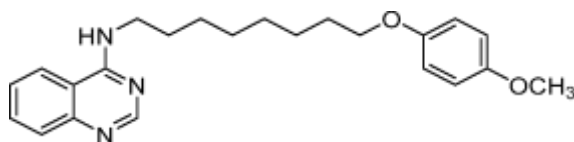
Metanosulfonato de 8-(hexiloxi)octilo El 8- (hexiloxi)octan-1-ol se tomó en 250 mL de DCM y se enfrió utilizando un baño de hielo. La TEA (21.0 mL, 150 mmol) y el cloruro de metanosulfonilo (10.5 mL, 134 mmol) se agregaron a su vez. Después de 1.25 horas, se agregaron 20 g de hielo picado. La mayoría del material volátil se evaporó. El residuo se dividió entre EA/Hex 1:1 (3x300 mL) y H_2O , NaHCO_3 saturado, H_2O , HCl 1N, H_2O y salmuera (100 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. Rf 0.28 (EA al 20 %/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.21 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.38 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.37 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.98 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.61- 1.46 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 14H), 0.87 (t, 3H, J=6.8 Hz).

N-[8-(Hexiloxi)octil]ftalimida El tolueno (100 mL) se mezcló con metanosulfonato de 8-(hexiloxi)octilo crudo y luego se evaporó. El residuo se tomó en 120 mL de DMF y 60 mL de NMP. Se agregó ftalimida de potasio (25.0 g, 135 mmol). Después de mezclar durante 21.5 horas, se agregaron 50 mL de H_2O y el material volátil se evaporó. El residuo se dividió entre EA (3x300 mL) y H_2O (150 mL), NaHCO_3 saturado (150 mL) y salmuera (2x150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. Rf 0.50 (EA al 10 %/Hex); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 y 7.68 (m, 4H, AA'BB'), 3.65 (t, 2H, J=7.3 Hz), 3.36 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.35 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.29-1.22 (m, 14H), 0.86 (t, 3H, J=6.8 Hz).

8-(Hexiloxi)octan-1-amina El IPA (100 mL) se mezcló con la N-[8-(hexiloxi)octil]ftalimida cruda y luego se evaporó. El residuo se tomó en 450 mL de EtOH, se agregó monohidrato de hidrazina (6.60 mL, 136 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró por medio de la destilación de 300 mL de material volátil. El calentamiento se detuvo, se agregaron 150 mL de HCl 1M a la mezcla caliente y la mezcla se dejó enfriar. El producto precipitado se retiró por medio de la filtración y se lavó con EtOH/ H_2O 1:1 (2x100 mL). El producto filtrado se concentró a 100 mL y el pH se ajustó a >10 utilizando comprimidos de NaOH. La mezcla se extrajo con DCM (3x250 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 27.6 g de un líquido turbio. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.36 (t, 4H, J=6.7 Hz), 2.66 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.52 (m, 2H), 1.44-1.28 (m, 18H), 0.86 (m, 3H).

N-[8-(Hexiloxi)octil]quinazolin-4-amina La 8- (hexiloxi)octan-1-amina cruda se tomó en 400 mL de IPA y se retiraron 250 mL de material volátil por medio de la destilación. La mezcla se enfrió y se agregó TEA (16.8 mL, 120 mmol) y 4-cloroquinazolina (9.8 g, 60 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La TLC de una alícuota indicó que permaneció una cantidad sustancial de material de ninhidrina (+). Se agregó TEA (11.2 mL, 80 mmol) y 4-cloroquinazolina (6.5 g, 38 mmol). Después del calentamiento durante 5 horas adicionales la mezcla se dejó enfriar y se agitó 12 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre DCM (300, 2x150 mL) y NaOH 1N y Na_2CO_3 al 5 % (100 mL cada uno). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La SPE, eluyendo con EA al 20 %, 30 % y 50 %/Hex, proporcionó fracciones de producto que se combinaron y se concentraron. El residuo se tomó en 300 mL de EA, se filtró y se concentró. El sólido resultante de color amarillo se recrystalizó dos veces de EA al 10 %/Hex para proporcionar 30.3 g de un sólido de color amarillo pálido. Rf 0.11 (EA al 40 %/Hex); p.f. 67.0-67.5°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 5.81 (s amplio, 1H, NH), 3.65 (dt, 2H, J=5.5, 7.4 Hz), 3.38 (t, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.46-1.24 (m, 14H), 0.87 (t, 3H, J=6.9 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 159.7, 155.6, 149.4, 132.8, 128.7, 126.2, 120.6, 115.1, 71.2, 71.1, 41.7, 41.5, 31.9, 30.0, 29.6, 29.6, 10 29.5, 27.2, 26.4, 26.1, 22.8, 14.3.

Ejemplo 105: N-[8-(4-Metoxifenoxi)octil]quinazolin-4-amina



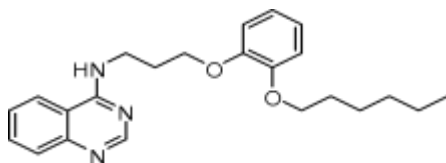
La 8-(4-metoxifenoxi)octan-1-amina (4.03 g, 16.1 mm) se tomó en 125 mL de IPA y se retiraron 50 mL de componentes volátiles por medio de la destilación. La mezcla se enfrió ligeramente y se agregó TEA (4.50 mL, 32.1 mmol) y 4-cloroquinazolina (2.92 g, 17.7 mmol). El calentamiento a reflujo se reasumió. Después de 24 horas, la mezcla se dejó enfriar y se agregaron 15 mL de NaOH 1N. Los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con Na_2CO_3 al 5 %, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró sobre gel de sílice. La SPE, lavando con EA al 50 %/Hex y eluyendo con EA al 40 %/Hex + TEA al 2 %, proporcionó fracciones que contenían producto, las cuales se concentraron, se tomaron en DCM, se lavaron con Na_2CO_3 al 5 %, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar un sólido de color amarillo. La recrystalización de EA/Hex proporcionó 3.93 g de un sólido de color blanco. Rf 0.41 (EA al 50 %/Hex + TEA al 2 %); p.f. 97.0-98.0 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.51 (m, 1H), 7.69 (ddd, 1H, J=1.5, 7.0, 8.5 Hz), 7.41 (ddd, 1H, J=1.5, 7.0, 8.4 Hz), 6.83-6.78 (m, 4H,

AA'BB'), 6.09 (m, 1H, NH), 3.87 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 4H), 1.46-1.33 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.7, 155.6, 153.8, 153.4, 149.5, 132.6, 128.6, 126.0, 120.8, 115.6, 115.2, 114.8, 68.7, 55.9, 41.5, 29.5, 29.4, 29.4, 27.1, 26.1.

Ejemplo 106: *N*-{2-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etil}quinazolin-4- amina

La 2-[2-(hexiloxi)fenoxi]etanamina (15.32 g, 64.6 mmol) se tomó en 350 mL de IPA y se retiraron 50 mL por medio de la destilación. La mezcla se enfrió ligeramente y se agregó TEA (18.0 mL, 128 mmol) y 4-cloroquinazolina (11.0 g, 67.1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5 % (500 mL de cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido se recrystalizó de EA/Hex para proporcionar 16.0 g de un sólido. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 7.9-7.7 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.0-6.8 (m, 4H), 6.6 (s amplio, 1H, NH), 4.3 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 4H), 0.8 (m, 3H).

Ejemplo 107: *N*-{3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil}quinazolin-4- amina



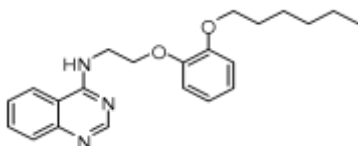
2-(Hexiloxi)fenol Una mezcla de catecol (47.5 g, 432 mmol), 1-bromohexano (71.2 g, 432 mmol) y K₂CO₃ (71.5 g, 518 mmol) en 120 mL de NMP y 240 mL de DMF se calentó a 60°C durante 24 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y la suspensión espesa se dividió entre EA (600, 2x250 mL) y H₂O, Na₂CO₃ al 5 % (2x), H₂O, HCl 0.1M y salmuera (150 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron sobre gel de sílice. La SPE (EA al 10 %/Hex) proporcionó 75.5 g de un líquido incoloro que contenía una relación molar 2.5:1 de 2-(hexiloxi)fenol y 1,2-bis(hexiloxi)benceno, calculada a partir del espectro de NMR. La reacción se repitió utilizando catecol (71.68 g, 652 mmol), 1-bromohexano (91.0 mL, 651 mmol) y K₂CO₃ (108 g, 783 mmol) en 240 mL de DMF a temperatura ambiente. La reacción proporcionó 96.3 g de un líquido de color amarillo pálido que contenía una relación molar 1:1 de 2-(hexiloxi)fenol y 1,2-bis(hexiloxi)benceno.

N-{3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil}ftalimida Una mezcla 1:1 de 2-(hexiloxi)fenol y 1,2-bis(hexiloxi)benceno (47.2 g, 100 mmol de fenol), K₂CO₃ (18.7 g, 136 mmol) y *N*-(3- bromopropil)ftalimida (26.8 g, 100 mmol) en 100 mL de DMF se calentó a 55 °C durante 24 horas. Luego, la mezcla se enfrió y la mayoría de los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x250 mL) y H₂O (3x200 mL), HCl 0.05M (2x150 mL) y salmuera (150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 5 %/Hex para eluir los materiales de partida residuales y luego eluyendo el producto con EA al 20 %/Hex, proporcionó 29.8 g de un sólido de color blanco. R_f 0.41 (EA al 20 %/Hex).

3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina Una mezcla de *N*-{3- [2-(hexiloxi)fenoxi]propil}ftalimida (29.8 g, 78.2 mmol) y monohidrato de hidrazina (4.80 mL, 101 mmol) en 300 mL de EtOH se calentó a reflujo durante 16 horas. Luego, el calentamiento se detuvo y se agregaron 50 mL de HCl 2M. La suspensión espesa se mezcló durante 2 horas, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavando con 100 mL de EtOH acuoso al 10 %. El producto filtrado se ajustó a pH 10 utilizando comprimidos de NaOH y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 3 %/DCM y eluyendo con MeOH al 8 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó 15.5 g de un aceite de color amarillo.

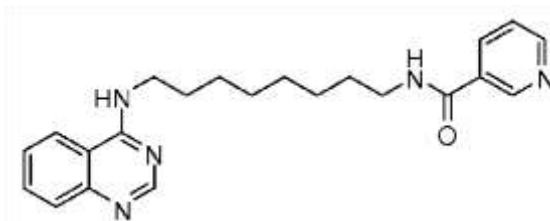
La 3-[2-(hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina (15.5 g, 61.8 mmol) se tomó en 250 mL de IPA y se retiraron 50 mL por medio de la destilación. La mezcla se enfrió ligeramente y se agregó TEA (10.5 mL, 74.8 mmol) y 4-cloroquinazolina (11.1 g, 67.6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Luego, la mayoría de los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre EA (300, 2x250 mL) y Na₂CO₃ al 5 % y salmuera (150 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a un líquido oscuro. La trituration con dos porciones de Et₂O al 50 %/Hex helado proporcionó 14.9 g de un sólido de color canela claro. R_f 0.20 (EA al 50 %/Hex + TEA al 2 %) 0.28 (MeOH al 5 %/DCM + TEA al 2 %); p.f. 67.0-67.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.70 (ddd, 1H, J=1.5, 7.0, 8.4 Hz), 7.38 (ddd, 1H, J=1.1, 6.9, 8.0 Hz), 7.11 (s amplio, 1H, NH), 7.00-6.89 (m, 4H), 4.24 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 4H), 0.81 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 159.7, 155.5, 149.5, 149.2, 148.6, 132.6, 128.3, 126.0, 122.5, 121.6, 121.3, 115.5, 115.3, 113.8, 70.5, 69.2, 40.9, 31.6, 29.2, 28.5, 25.8, 22.7, 14.1.

Ejemplo 108: *N*-(Hexiloxi)fenoxi]butil}quinazolin-4-amina



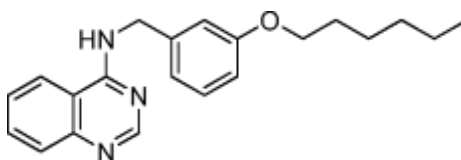
La 4-[2-(hexiloxi)fenoxi]butan-1-amina (13.82 g, 52.2 mmol) se tomó en 300 mL de IPA y 50 mL se retiró por medio de la destilación. Luego, la mezcla se enfrió ligeramente y se agregó TEA (15 mL, 107 mmol) y 4- cloroquinazolina (8.6 g, 52 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5 % (500 mL de cada uno). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido se recrystalizó de EA/Hex para proporcionar 8.3 g de un sólido incoloro.

Ejemplo 109: *N*-[8-(Quinazolin-4-ilamino)octil]nicotinamida



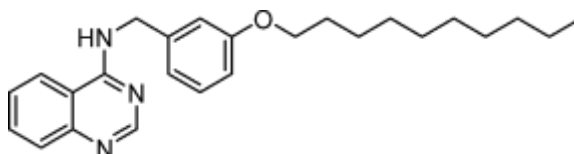
La *N*-(8-aminooctil)nicotinamida (2.60 g, 10.4 mmol) se tomó en 65 mL de IPA y se retiraron 30 mL de componentes volátiles por medio de la destilación. La mezcla se enfrió y se agregó TEA (2.90 mL, 20.7 mmol) y 4- cloroquinazolina (1.88 g, 11.5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre DCM y una mezcla de 20 mL de NaOH 1N y 20 mL de Na₂CO₃ al 5 %. La fase acuosa oscura se extrajo con 40 mL de 1-butanol. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se tomó en MeOH al 10 %/DCM + TEA al 2 % y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice. El producto filtrado se concentró para proporcionar un sólido oscuro. El sólido se recrystalizó de MeOH acuoso al 10 %, el cual retiró algo del color. La recrystalización de EtOH proporcionó dos producciones de un sólido de color canela claro con espectros 1H NMR compatibles; las producciones se combinaron para proporcionar 2.08 g con un p.f. 173-176 °C y 67 % de pureza por medio de LC (230 nm). La FC (gradiente escalonado de MeOH de 10 % a 1 2 %/DCM) y la recrystalización de IPA/ H₂O proporcionaron 1.52 g de un sólido de color amarillo pálido, 89 % de pureza por medio de LC (230 nm). La tritución con Et₂O helado y luego EA al 30 %/Hex a temperatura ambiente proporcionó un sólido con un p.f. 172.5-176.0°C y 90 % de pureza por medio de LC (230 nm). 1H NMR (40°C, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.66 (d, 1H, J=3.3 Hz), 8.56 (s amplio, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21-8.13 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 8H); 13C NMR (DMSO-d₆) δ 164.6, 159.3, 155.1, 151.6, 149.0, 10 148.3, 134.8, 132.3, 130.1, 127.4, 125.4, 123.4, 122.6, 114.9, 40.4, 39.2, 29.0, 28.8, 28.7, 28.5, 26.5, 26.4.

Ejemplo 110: *N*-[3-(Hexiloxi)bencil]quinazolin-4-amina



La [3-(hexiloxi)fenil]metanamina (18.5 g 89.3 mmol) se tomó en 300 mL de IPA y se retiraron 100 mL de material volátil por medio de la destilación. La mezcla se enfrió y se agregó TEA (25.3 mL, 180 mmol) y 4-cloroquinazolina (16.1 g, 98.3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se tomó en DCM (200 mL) y se lavó con NaOH 1N (100 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color rojo-café. La SPE, eluyendo con EA al 20 %, 30 % y 50 %/Hex, proporcionó fracciones de producto que se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color café. La recrystalización de EA/Hex proporcionó 21.8 g del producto como un sólido incoloro. R_f 0.21 (EA al 50 %/Hex); p.f. 106.0-107.0 °C; 1H NMR (CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H, J=2.2, 8.5 Hz), 6.18 (s amplio, 1H), 4.83 (m, 2H, AB), 3.92 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.75 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 4H), 0.89 (m, 3H); 13C NMR (CDCl₃) δ 159.8, 159.5, 155.8, 149.6, 139.7, 132.9, 130.1, 128.8, 126.3, 120.8, 120.2, 115.0, 114.5, 113.8, 68.2, 45.5, 31.8, 29.4, 25.9, 22.8, 14.2.

Ejemplo 111: *N*-[3-(Deciloxi)bencil]quinazolin-4-amina



(3-(Deciloxi)fenil)metanol Una mezcla de alcohol 3- hidroxibencílico (36.2 g, 292 mmol), 1-bromodecano (55.5 mL, 269 mmol) y K_2CO_3 (44.3 g, 321 mmol) en 60 mL de NMP y 120 mL de DMF se mezcló a 60°C durante 2 días con la ayuda de un agitador mecánico. Luego, los componentes volátiles se retiraron *in vacuo*. La suspensión espesa resultante se dividió entre EA al 50 %/Hex (300, 2x250 mL) y H_2O (400 mL), NaOH 0.2 N (150 mL), H_2O (150 mL), HCl 2M (150 mL), H_2O (150 mL) y salmuera (150 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron a 67.8 g de un aceite de color ámbar. El aceite se solidificó de manera exotérmica. La NMR indicó la presencia de 1-bromodecano y EA residuales. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 10.6.8 (m, 1H), 3.9 (s amplio, 2H, AB), 3.9 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.6 (s amplio, 1H, OH), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 12H), 0.9 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 159.5, 142.7, 129.6, 119.0, 113.8, 113.0, 68.1, 65.2, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.8, 14.3.

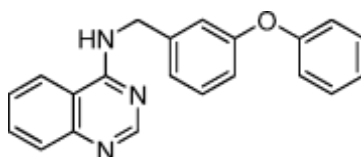
1-(Clorometil)-3-(deciloxi)benceno Una mezcla de [3- (deciloxi)fenil]metanol (58.4 g, 221 mmol) y 150 mL de tolueno se agregó gota a gota a una mezcla de cloruro de tionilo (19.4 mL, 266 mmol) y 50 mL de tolueno. Durante la adición, se observó emisión de gas. Después de 16 horas, la mezcla se calentó a reflujo. Después de 1 hora, se retiraron 150 mL de material volátil por medio de la destilación. Luego, los productos volátiles restantes se evaporaron *in vacuo*.

N-[3-(Deciloxi)bencil]ftalimida El residuo se tomó en 120 mL de DMF y 60 mL de NMP, se agregó ftalimida de potasio (49.2 g, 266 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 24 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre EA al 50 %/Hex y H_2O (2x), HCl 0.1M y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron a 90.4 g de un aceite de color ámbar. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.8 y 7.7 (m, 4H, AA'BB'), 7.2 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 4.8 (s, 2H), 3.9 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.7 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 12H), 0.9 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 168.2, 159.6, 137.9, 134.2, 132.3, 129.9, 123.6, 120.8, 114.8, 114.1, 68.2, 41.8, 32.1, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 26.2, 22.9, 14.3.

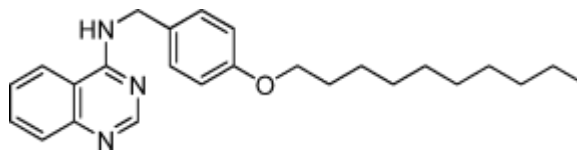
[3-(Deciloxi)fenil]metanamina El IPA (50 mL) se mezcló con el residuo y luego se evaporó para retirar el EA residual. El residuo se tomó en 400 mL de EtOH, se agregó monohidrato de hidrazina (14.5 mL, 299 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 6 horas, la mezcla se enfrió y se agregaron 150 mL de HCl 2M. El producto precipitado sólido se disgregó para formar una suspensión espesa, la cual se filtró y se lavó con IPA acuoso al 20 %. El producto filtrado se ajustó a pH 10 por medio de la adición de comprimidos de NaOH. Luego, la mezcla se concentró. El líquido resultante se dividió entre DCM y Na_2CO_3 al 5 %, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró.

N-[3-(Deciloxi)bencil]quinazolin-4-amina La [3- (deciloxi)fenil]metanamina cruda se tomó en 400 mL de IPA y se retiraron 100 mL de componentes volátiles por medio de la destilación. La mezcla se dejó enfriar ligeramente. Se agregó TEA (39 mL, 278 mmol) y 4-cloroquinazolina (22.4 g, 136 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Luego, la mezcla se dejó enfriar y los componentes volátiles se evaporaron. La mezcla se dividió entre DCM (350, 2x100 mL) y NaOH 2N (150 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se agregaron 150 mL de MeOH y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El producto filtrado se concentró para proporcionar un sólido de color rosa. El sólido se recrystalizó de EA/Hex para proporcionar un sólido ligeramente coloreado. El sólido se recrystalizó de IPA para proporcionar 43.4 g de un sólido incoloro. Rf 0.47 (MeOH al 10 %/DCM); p.f. 93.0-95.5°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.95 (s amplio, 1H, NH), 4.84 (m, 2H, AB), 3.94 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.77 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 12H), 0.87 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 159.8, 159.4, 155.6, 149.8, 139.8, 132.9, 130.1, 128.9, 126.3, 120.7, 120.2, 115.0, 114.6, 113.8, 68.3, 45.6, 32.1, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.5, 26.3, 22.9, 14.3.

Ejemplo 112: N-(3-Fenoxibencil)quinazolin-4-amina



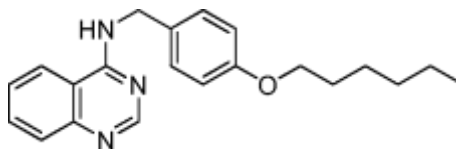
La (3-fenoxifenil)metanamina (1.55 g, 7.79 mmol) se tomó en 60 mL de IPA y 15 mL de material volátil se retiró por medio de la destilación. La mezcla se enfrió y se agregó TEA (1.50 mL, 10.7 mmol) y 4-cloroquinazolina (1.20 g, 7.32 mmol) en 15 mL de IPA. La mezcla se calentó a reflujo durante 5.5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre DCM (3x70 mL) y Na_2CO_3 al 5 % (40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La SPE, eluyendo con EA al 25 % y luego 55 %/Hex, proporcionó las fracciones de producto que se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color anaranjado. La recrystalización de EA/Hex proporcionó un sólido de color rosa y luego de MeOH proporcionó 1.29 g de un sólido de color rosa claro. Rf 0.19 (EA al 50 %/Hex); p.f. 146.5-148.0°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.71 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.04 (s amplio, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.44 (m, 1H, NH), 4.84 (m, 2H, AB); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 159.5, 157.9, 157.0, 155.5, 149.6, 140.4, 132.9, 130.3, 130.0, 128.7, 126.3, 123.7, 122.6, 120.9, 119.2, 118.3, 117.9, 115.1, 45.1.

Ejemplo 113: *N*-[4-(Deciloxi)bencil]quinazolin-4-amina

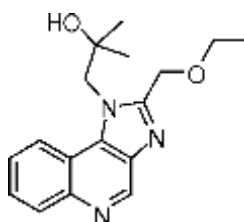
4-(Deciloxi)benzonitrilo Una mezcla de 4-hidroxibenzonitrilo (4.32 g, 36.3 mmol), 1-bromodecano (6.80 mL, 32.9 mmol) y K_2CO_3 (6.61 g, 47.8 mmol) en 20 mL de DMF se hizo reaccionar durante 2 días. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EA al 50 %/Hex (3x150 mL) y Na_2CO_3 al 5 % (3x80 mL), H_2O (40 mL), HCl 0.1M (40 mL) y salmuera (80 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar 8.30 g de un aceite incoloro que se solidificó con el reposo. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.54 y 6.90 (m, 4H, AA'BB'), 3.97 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.78 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 12H), 0.86 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 162.6, 134.0, 119.4, 115.3, 103.7, 68.5, 32.0, 29.6, 29.4, 29.4, 29.1, 26.0, 22.8, 14.2.

La [4-(deciloxi)fenil]metanamina (7.61 g) se preparó como un sólido incoloro por medio del método para la [4-(hexiloxi)fenil]metanamina al tratar el 4-(deciloxi)benzonitrilo con 2 g de LAH. 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 3.90 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.76 (s, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 10H), 0.87 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 58.1, 135.4, 128.3, 114.5, 68.0, 46.0, 32.0, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 28.1, 26.1, 22.7, 14.2.

La *N*-[4-(deciloxi)bencil]quinazolin-4-amina (3.77 g) se preparó a partir de la [4-(deciloxi)fenil]metanamina (3.04 g, 11.6 mmol), 4-cloroquinazolina (2.60 g, 15.8 mmol), TEA (3.40 mL, 24.2 mmol) e IPA (50 mL) utilizando el método para la *N*-(3-fenoxibencil)quinazolin-4-amina. El producto se recrystalizó de EA al 30 %/Hex. Rf 0.24 (MeOH al 5 %/DCM); p.f. 103.0-104.5°C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H, J=0.7, 8.4 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=1.5, 6.9 Hz), 7.69 (m, 1H), 7.44 (ddd, 1H, J=1.1, 7.0, 8.1 Hz), 7.31 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 5.90 (s amplio, 1H, NH), 4.78 (m, 2H, AB), 3.95 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.77 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 12H), 0.88 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 159.6, 159.1, 155.7, 149.7, 132.8, 130.0, 129.7, 128.9, 126.2, 120.8, 115.0, 68.3, 45.2, 32.1, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 26.2, 22.9, 14.3.

Ejemplo 114: *N*-[4-(Hexiloxi)bencil]quinazolin-4-amina

La *N*-[4-(hexiloxi)bencil]quinazolin-4-amina (31.9 g) se preparó a partir de la [4-(hexiloxi)fenil]metanamina (32 g), 4-cloroquinazolina (19 g), TEA (32.5 mL) e IPA (250 mL) siguiendo el método para la preparación de la *N*-(3-fenoxibencil)quinazolin-4-amina. P.f. 109.0-111.0 °C (de IPA); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 2H, J=2.9, 4.8, 9.5 Hz, AA'BB'), 6.87 (m, 2H, J=2.9, 5.1, 9.5 Hz, AA'BB'), 6.11 (s amplio, 1H, NH), 4.77 (m, 2H, AB), 3.93 (t, 2H, J=6.6 Hz), 1.76 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.4-1.3 (m, 4H), 0.89 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 159.4, 150.0, 155.6, 149.6, 132.8, 130.0, 129.6, 128.7, 126.2, 120.8, 115.0, 115.0, 68.3, 45.1, 31.8, 29.4, 25.9, 22.8, 14.2.

Ejemplo 115: 1-[2-(Etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol

3-Nitroquinolin-4-ol Ácido nítrico acuoso al 70 % (6.1 mL) se agregó gota a gota a una mezcla de 4-hidroxiquinolina (10 g, 69 mmol) y 100 mL de ácido acético calentado a reflujo. Después de 15 minutos, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La dilución con EtOH dio por resultado la formación de un producto precipitado, el cual se filtró y se lavó

secuencialmente con EtOH, H₂O y EtOH. El secado del producto filtrado *in vacuo* proporcionó 4.62 g de un polvo de color amarillo claro. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.2 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.9-7.7 (m, 2H), 7.5 (m, 1H).

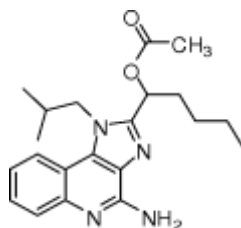
Cloro-3-nitroquinolina El oxidocloruro de fósforo (2.5 mL, 27 mmol) se agregó gota a gota a una mezcla de 3- nitroquinolin-4-ol (4.6 g, 24 mmol) y 100 mL de DMF. La mezcla se calentó a 100°C durante 15 minutos y luego se vertió sobre hielo agitado. La suspensión espesa se neutralizó con NaHCO₃ sólido y el producto precipitado se filtró y se lavó con NaHCO₃ saturado y H₂O. El producto filtrado se tomó en DCM, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 2.3 g de un sólido.

2-Metil-1-(3-nitroquinolin-4-il)propan-2-ol Una mezcla de 4-cloro-3-nitroquinolina (2.3 g, 11 mmol), 1-amino-2- metilpropan-2-ol (1.0 g, 11 mmol), TEA (9.3 mL) y 100 mL de DCM se calentó a reflujo hasta que el material de partida se consumió. La mezcla se dejó enfriar, se lavó con NaHCO₃ saturado y H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 1.01 g de producto. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.9 (s amplio, 1H, NH), 9.2 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 5.1 (s, 1H, OH), 3.8 (m, 2H, ABX), 1.2 (s, 6H).

1-(3-Aminoquinolin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol El 2- metil-1-(3-nitroquinolin-4-il)propan-2-ol (1.01 g, mmol), Pd al 10 %-C (200 mg), y 20 mL de tolueno se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que el material de partida se consumió. El hidrógeno se reemplazó por argón y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró por medio de la evaporación para proporcionar 586 mg de producto. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.3 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 2H), 7.2-7.0 (m, 2H, ABX), 1.2 (s, 6H).

1-[2-(Etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2- metilpropan-2-ol Una mezcla del 1-(3-aminoquinolin-4- ilamino)-2- metilpropan-2-ol (586 mg, 2.54 mmol) y 0.4 mL de ácido etoxiacético se calentó a 130°C durante 3 horas. La mezcla enfriada se vertió en 5 mL de H₂O y se hizo básica con NaOH 6N. El sólido resultante se recolectó por medio de la filtración, se lavó con H₂O y se secó *in vacuo* para proporcionar 655 mg de producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.1 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.7-7.5 (m, 2H), 4.9 (s amplio, 2H), 4.8 (s amplio, 2H), 3.6 (q, 2H), 1.3 (s, 6H), 1.2 (t, 3H).

Ejemplo 116: Acetato de 1-(4-Amino-1-isobutil-1H- imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)pentilo



N-Isobutil-3-nitroquinolin-4-amina La 4-cloro-3- nitroquinolina se preparó a partir de 3-nitroquinolin-4-ol (5.5 g, 28.8 mmol). La isobutilamina (3.2 mL, 32 mmol) se agregó lentamente a una mezcla de 4-cloro-3-nitroquinolina, TEA (24 mL, 170 mmol) y 40 mL de DCM. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se tomó en ácido acuoso y se filtró. El producto filtrado se ajustó a pH 8-9 por medio de la adición de NH₄OH concentrado, y el sólido resultante se filtró y se lavó con H₂O. El secado *in vacuo* proporcionó 6.49 g de producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.8 (s amplio, 1H, NH), 9.3 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.1 (d, 6H).

N4-Isobutilquinolin-3,4-diamina Una mezcla de N-isobutil- 3-nitroquinolin-4-amina (19.0 g, 77.6 mmol) y Pd al 10 %-C (700 mg) en 200 mL de EA se hizo reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno a 2.95 kg/cm² (42 lb/pg²) hasta que el material de partida se consumió. Luego, el hidrógeno se reemplazó por argón y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El producto filtrado se concentró para proporcionar 15.2 g de producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.4 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 2H), 3.9-3.6 (m amplio, 3H, NH), 3.0 (d, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.0 (d, 6H).

1-Isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina Una mezcla de N4- isobutilquinolin-3,4-diamina (2.33 g, 10.8 mmol) y 17 mL de ácido fórmico se calentó a 100°C durante 3 horas. Los componentes volátiles se evaporaron *in vacuo*. El residuo se diluyó con H₂O, se hizo básico utilizando NH₄OH concentrado y se extrajo con DCM. El solvente orgánico se reemplazó por Et₂O, se trató con carbón vegetal activado, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. La NMR indicó la presencia de material de partida. El producto crudo se mezcló con ortoformiato de trietilo, se calentó a 100 °C durante 3 horas y se procesó como antes para proporcionar 1.4 g de producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.3 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 2H), 4.3 (d, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.0 (d, 6H).

1-(1-Isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)pentan-1-ol El n-butil-litio (1.5M en hexanos, 3.6 mL) se agregó a una mezcla de 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (1.4 g, 4.9 mmol) y 25 mL de THF enfriado por medio de un baño de hielo seco/IPA. Después de 15 minutos, se agregó valeraldehído (0.80 mL, 7.5 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se agregó H₂O y Et₂O y la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. La FC, eluyendo con EA, proporcionó 990 mg del producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.2 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.9 (m,

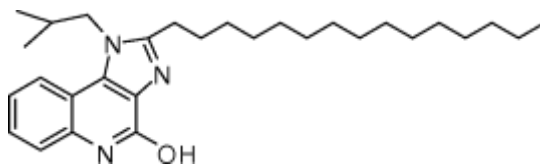
1H), 7.7-7.5 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.6-1.3 (m, 4H), 1.1 (d, 3H), 1.0-0.8 (m, 6H).

Acetato de 1-(1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)pentilo El anhídrido acético (0.400 mL, 4.24 mmol) y TEA (0.510 mL, 3.64 mmol) se agregaron secuencialmente a una mezcla de 1-(1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)pentan-1-ol (818 mg, 2.75 mmol) y 20 mL de DCM. Después de 16 horas, la mezcla se diluyó con 1 volumen de DCM y se lavó con H₂O y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 1.00 g de producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.3 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.75-7.55 (m, 2H), 6.1 (m, 1H), 4.5 (m, 2H, ABX), 2.3 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.5-1.3 (m, 4H), 1.1 (d, 3H), 1.0-0.8 (m, 6H).

5-Óxido de 2-(1-acetoxipentil)-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina Una mezcla del acetato de 1-(1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)pentilo (980 mg, 2.91 mmol) y ácido peracético al 3.2 % (0.22 mL, 3.2 mmol) en 20 mL de EA se calentó a reflujo durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los componentes volátiles se evaporaron *in vacuo* y el residuo se dividió entre DCM y NaHCO₃ saturado y H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un sólido. El sólido se mezcló espesamente con acetona fría, se filtró y se secó para proporcionar 750 mg de producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.3 (s, 1H), 9.0 (m, 1H), 8.5 (s amplio, 2H, NH₂), 8.15 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 6.0 (dd, 1H), 4.5 (m, 2H, ABX), 2.3 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.5-1.3 (m, 4H), 1.1 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.9 (m, 3H).

Acetato de 1-(4-amino-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)pentilo Una mezcla de cloruro de 4-toluensulfonilo (447 mg, 2.34 mmol) y 15 mL de DCM se agregó lentamente a una mezcla de 5-óxido de 2-(1-acetoxipentilo)-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (750 mg, 2.13 mmol) y 8 mL de NH₄OH concentrado enfriado por medio de un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 650 mg de un sólido incoloro. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.1 (dd, 1H), 5.5 (s amplio, 2H, NH₂), 4.4 (m, 2H, ABX), 2.3 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.1 (s, 3), 1.5-1.3 (m, 4H), 1.1 (d, 3H), 1.0-0.8 (m, 6H).

Ejemplo 117: 1-Isobutil-2-pentadecil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-ol



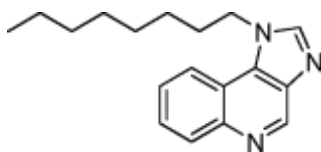
2-Cloro-N-isobutil-3-nitroquinolin-4-amina Una mezcla de isobutilamina (10.0 mL, 101 mmol) y TEA (15.6 mL, 111 mmol) en 10 mL de DMF/DCM 1:1 se agregó lentamente a 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (26.94 g, 111 mmol) en 100 mL de DMF/DCM 4:1 enfriada con un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre EA y NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La FC (EA al 15 %/Hex) proporcionó el producto como un sólido de color anaranjado. La recristalización de EA/Hex proporcionó 3 producciones del producto (17.97 g) como un sólido de color anaranjado claro.

2-Cloro-N4-isobutilquinolin-3,4-diamina Una mezcla de 2-cloro-N-isobutil-3-nitroquinolin-4-amina (996 mg, 3.57 mmol) y 35 mg de Pt al 5 % -C en 15 mL de MeOH se agitó bajo 2 atmósferas de hidrógeno durante 90 minutos. Luego, la mezcla se cubrió con un manto de argón, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a sequedad.

4-Cloro-1-isobutil-2-pentadecil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina Una mezcla de 2-cloro-N4-isobutilquinolin-3,4-diamina cruda y ácido palmítico (3.66 g, 14.3 mmol) se calentó a 180°C durante 4 horas. Luego, la mezcla se enfrió parcialmente y, mientras se combinaba, se diluyó con 400 mL de EA y 10 mL de NaOH 1M y 40 mL de Na₂CO₃ al 5 %. La mezcla caliente se enfrió con un baño de hielo y se formó un sólido (presumiblemente palmitato de sodio). El líquido se decantó del sólido, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (2x150 mL). Las fases orgánicas se lavaron con Na₂CO₃ al 5 % (3x50 mL) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La FC (MeOH al 4 %/DCM) proporcionó fracciones que contenían el producto, como se observó por medio de la TLC. Las fracciones se concentraron y las dos producciones del producto (1.14 g) se cristalizaron de DCM/Hex. Rf 0.27 (5 % MeOH/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.8 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 4.2 (d, 2H, ABX), 2.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 24H), 1.0 (d, 6H), 0.85 (t, 3H).

Isobutil-2-pentadecil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-ol Una mezcla de 4-cloro-1-isobutil-2-pentadecil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (165 mg, 0.35 mmol) en 5 mL de NH₄OH/MeOH concentrado al 50 % se calentó a 160°C durante 72 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se evaporó hasta un sólido. El sólido se lavó con NaHCO₃ saturado y H₂O y se secó *in vacuo* para proporcionar 160 mg de un sólido de color gris claro. Rf 0.29 (MeOH al 10 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.1 (s amplio, 1H, OH), 7.8 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 4.2 (d, 2H, ABX), 2.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 24H), 1.0 (d, 6H), 0.85 (t, 3H).

Ejemplo 118: 1-Octil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina



5

10

2,4-Dihidroxi-3-nitroquinolina El ácido nítrico concentrado (12.4 mL) se agregó a una mezcla mecánicamente agitada de 2,4-dihidroxiquinolina (20.2 g, 125 mmol) en 160 mL de ácido acético a reflujo. Después de 20 minutos, el calentamiento se detuvo. Después de 15 minutos adicionales, se agregaron 3 volúmenes de hielo picado y la mezcla se agitó 30 minutos. El producto precipitado se filtró y se lavó cuatro veces con 1 volumen de H₂O helada. Después del secado *in vacuo*, se obtuvieron 23.0 g de un sólido de color anaranjado.

15

2,4-Dicloro-3-nitroquinolina Una mezcla de 2,4-dihidroxi- 3-nitroquinolina (5.08 g, 24.7 mmol) y dicloruro de fenilfosfónico (13.9 mL, 98.4 mmol) se calentó a 140°C durante 3 horas. Después de que la mezcla se había enfriado a un cierto grado, se agregó a 18.5 g de NaHCO₃ en 150 mL H₂O helada. El pH fue por lo menos 6. El sólido se filtró y se lavó dos veces con H₂O. Después del secado *in vacuo*, se obtuvieron 5.09 g de un sólido de color canela.

20

Cloro-3-nitro-N-octilquinolin-4-amina Una mezcla de 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (1.0 g, 4.1 mmol), 1- octilamina (0.75 mL), TEA (3.5 mL) y 20 mL de DCM se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego, el material volátil se evaporó, el residuo se tomó en H₂O y el pH se ajustó a 8-9 con HCl concentrado y NH₄OH concentrado. El producto precipitado se recolectó y se lavó con H₂O. Después del secado *in vacuo*, se obtuvieron 1.65 g de un sólido.

25

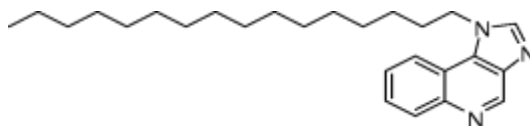
La N⁴-octilquinolin-3,4-diamina (515 mg) se obtuvo al tratar 2-cloro-3-nitro-N-octilquinolin-4-amina (1.33 g) con las condiciones utilizadas para preparar la N-[8- (hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.5 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.1 (s amplio, 2H, NH₂), 3.5 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.6-1.1 (m, 10H), 0.85 (m, 3H).

30

La 1-octil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (400 mg) se obtuvo al tratar la N⁴-octilquinolin-3,4-diamina (515 mg) con las condiciones utilizadas para preparar la 1-[8-(hexiloxi)octil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 4.6 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.5-1.1 (m, 10H), 0.9 (m, 3H).

Ejemplo 119: 1-Hexadecil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

35



40

2-Cloro-3-nitro-N-octilquinolin-4-amina Una mezcla de 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (1.0 g, 4.1 mmol), 1- octilamina (0.75 mL), TEA (3.5 mL) y 20 mL de DCM se calentaron a reflujo durante 1 hora. Luego, el material volátil se evaporó, el residuo se tomó en H₂O y el pH se ajustó a 8-9 con HCl concentrado y NH₄OH concentrado. El producto precipitado se recolectó y se lavó con H₂O. Después del secado *in vacuo*, se obtuvieron 1.65 g de un sólido.

45

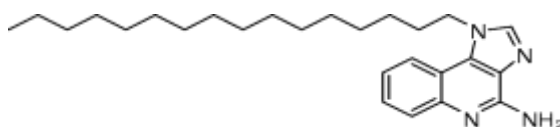
La N⁴-octilquinolin-3,4-diamina (515 mg) se obtuvo al tratar la 2-cloro-3-nitro-N-octilquinolin-4-amina (1.33 g) con las condiciones utilizadas para preparar la N-[8- (hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.5 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.1 (s amplio, 2H, NH₂), 3.5 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.6-1.1 (m, 10H), 0.85 (m, 3H).

50

La 1-octil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (400 mg) se obtuvo al tratar la N⁴-octilquinolin-3,4-diamina (515 mg) con las condiciones utilizadas para preparar la 1-[8-(hexiloxi)octil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 4.6 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.5-1.1 (m, 10H), 0.9 (m, 3H).

Ejemplo 120: 1-Hexadecil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4- amina

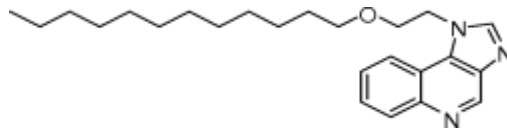
55



60

La 1-hexadecil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina se hizo siguiendo el método para la preparación de 1- isobutil-2-pentadecil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-ol, utilizando la 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (1.00 g), 1- hexadecilamina (1.00 g), 8 mL de ortoformiato de trietilo a reflujo para la formación del anillo de imidazol y una solución de 1 mL de NH₃ anhidro en 8 mL de IPA anhidro en la reacción final. La purificación final utilizó la FC (MeOH al 5 %/DCM, R_f 0.17). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 5.6 (s amplio, 1H, NH), 4.5 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 26H), 0.85 (t, 3H).

65

Ejemplo 121: 1-[2-(Dodeciloxi)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina

2-(Dodeciloxi)etanol La dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (8.3 g, 208 mmol) se lavó en Hex (2x). Luego, una mezcla de etilenglicol (17.4 mL, 312 mmol) en 250 mL de DMF y 25 mL de DCM se agregó lentamente mientras se enfriaba con un baño de hielo. Después de 1 hora, se agregó 1-yodododecano (104 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 horas, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre EA y 100 mL de HCl 1M, luego HCl 0.1M y Na2S2O3 al 5 % luego HCl 0.1M, luego salmuera y las fases orgánicas se secaron sobre MgSO4 y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 5 %/Hex y eluyendo con EA al 40 %/Hex, proporcionó 10.15 g del producto. Rf 0.48 (EA al 40 %/Hex); 1H NMR (CDCl3) δ 3.7 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 4H), 2.1 (s amplio, 1H, OH), 1.6 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 18H), 0.85 (t, 3H).

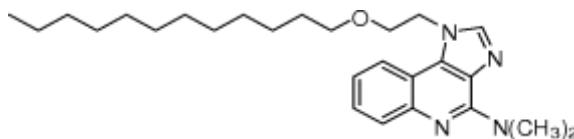
El metanosulfonato de 2-(dodeciloxi)etilo como un material crudo se preparó a partir del 2-(dodeciloxi)etanol (10.15 g, 44.1 mmol), cloruro de metanosulfonilo (4.3 mL, 53 mmol) y trietilamina (7.5 mL, 53 mmol) en 200 mL de THF y se llevó adelante. Rf 0.56 (EA al 40 %/Hex).

El 1-(2-yodoetoxi)dodecano (14.9 g) se preparó a partir de metanosulfonato de 2-(dodeciloxi)etilo y 12.9 g de yoduro de sodio por medio de la reacción de Finkelstein. Rf 0.94 (EA al 40 %/Hex) 0.46 (EA al 5 %/Hex); 1H NMR (CDCl3) δ 3.7 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 18H), 0.85 (t, 3H).

El 1-(2-azidoetoxi)dodecano como un material crudo se preparó a partir del 1-(2-yodoetoxi)dodecano (14.9 g, 43.8 mmol) y azida de sodio (2.85 g, 43.8 mmol) en 33 mL de DMF. Rf 0.28 (EA al 5 %/Hex); 1H NMR (CDCl3) δ 3.6 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 18H), 0.85 (t, 3H).

La 2-(dodeciloxi)etanamina se preparó por medio de la hidrogenación catalítica del 1-(2-azidoetoxi)dodecano crudo utilizando 1.5 g de Pd al 5 %-C en 150 mL de MeOH. La SPE, lavando con EA al 50 %/Hex y eluyendo con MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó 8.0 g del producto.

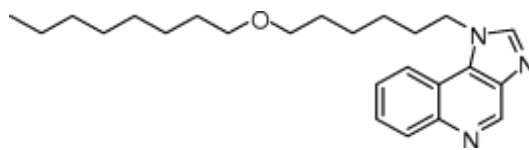
La 1-[2-(dodeciloxi)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (103 mg) se preparó por medio del método para la preparación de la 1-hexadecil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina iniciando con la 2-(dodeciloxi)etanamina (2.73 g, 11.9 mmol) y 2,4- dicloro-3-nitroquinolina (2.94 g, 12.1 mmol), utilizando la reducción de tanto nitro como cloruro de arilo por medio de zinc/HCl y la formación del anillo de imidazol utilizando 7 mL de ortoformiato de trietilo a reflujo. La purificación final fue por medio de la FC (MeOH al 5 %/DCM, Rf 0.10). 1H NMR (CDCl3) δ 9.3 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 2H), 4.7 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.3-1.1 (m, 18H), 0.8 (m, 3H).

Ejemplo 122: 1-[2-(Dodeciloxi)etil]-*N,N*-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

*N*⁴-[2-(Dodeciloxi)etil]-*N*²,*N*²-dimetil-3-nitroquinolin-2,4- diamina Un exceso estequiométrico de 2-(dodeciloxi)- etanamina y 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (486 mg, 2.0 mmol) y DIEA (0.38 mL, 2.18 mmol) en 10 mL de DMF y 10 mL de DCM se mezcló a temperatura ambiente durante 2 días. No se observó reacción por medio de la TLC. El DCM se evaporó y se reemplazó por tolueno y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Luego, la reacción se enfrió, se dividió entre EA y NaHCO3 saturado y salmuera y la fase orgánica se secó sobre Na2SO4 y se concentró. La FC (gradiente escalonado de EA de 10 % al 20 %/Hex) proporcionó 306 mg de *N*⁴-[2-(Dodeciloxi)etil]-*N*²,*N*²-dimetil-3-nitroquinolin-2,4- diamina como un aceite de color anaranjado, así como también 376 mg de *N*²,*N*⁴-bis[2-(dodeciloxi)etil]-3- nitroquinolin-2,4-diamina como un aceite de color anaranjado. 1H NMR (CDCl3) δ 7.9 (m, 2H), 7.6-7.55 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.5-3.4 (m, 4H), 3.0 (s, 6H), 1.6 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 18H), 0.85 (t, 3H).

1-[2-(Dodeciloxi)etil]-*N,N*-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina El grupo nitro de *N*⁴-[2- (dodeciloxi)etil]-*N*²,*N*²-dimetil-3-nitroquinolin-2,4-diamina (306 mg, 0.70 mmol) se redujo utilizando zinc/HCl y la orto-diamina se hizo reaccionar con ortoformiato de trietilo a reflujo para proporcionar 197 mg del producto después de la FC (MeOH al 5 %/DCM). Rf 0.15 (MeOH al 5 %/DCM); 1H NMR (CDCl3) δ 7.9 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 4.6 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.6 (s, 6H), 3.3 (t, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.3-1.1 (m, 18H), 0.85 (t, 3H).

Ejemplo 123: 1-[6-(Octiloxi)hexil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



5

10

15

20

25

30

35

40

6-(Octiloxi)hexan-1-ol El hidruro de sodio (6.38 g, 266 mmol) se agregó cuidadosamente a una mezcla de 1,6- hexanodiol (47.2 g, 400 mmol) y 120 mL de DMF enfriado por medio de un baño de hielo. Después de 15 minutos, se agregó una mezcla de 1-yodooctano (31.9 g, 133 mmol) en 120 mL de DCM. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre EA y HCl 0.1M, Na₂S₂O₃ al 5 %, H₂O, y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 2 %/Hex y eluyendo con EA al 40 %/Hex, proporcionó 13.0 g de un aceite incoloro. Rf 0.40 (EA al 50 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.59 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.36 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.35 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.02 (s amplio, 1H, OH), 1.56-1.47 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 14H), 0.84 (m, 3H).

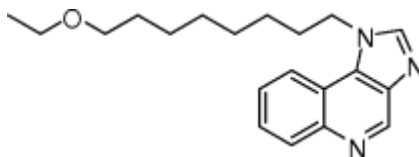
2-Cloro-3-nitro-N-[6-(octiloxi)hexil]quinolin-4-amina La TEA (8.40 mL, 59.9 mmol) se agregó a una mezcla de 6-(octiloxi)hexan-1-ol (7.60 g, 33.0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (4.56 mL, 58.3 mmol) en 190 mL de DME enfriada por medio de un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 4 horas, se agregaron 5 mL de H₂O y los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x150 mL) y H₂O, NaHCO₃ saturado, H₂O, HCl 1M, H₂O y salmuera (100 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta un aceite incoloro. El aceite se tomó en 250 mL de acetona, se agregó yoduro de sodio (9.9 g, 66 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre EA y H₂O, Na₂S₂O₃ al 5 %, H₂O y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La SPE (EA al 5 %/Hex) proporcionó un aceite de color púrpura. El aceite se tomó en 25 mL de DMF y 10 mL de tolueno, se agregó ftalimida de potasio (5.55 g, 30 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre EA y HCl 0.1M, Na₂S₂O₃ al 5 %, H₂O y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 5 %/Hex y eluyendo con EA al 7.5 %/Hex, proporcionó 10.05 g de un aceite incoloro. El aceite se tomó en 500 mL de IPA al 5 %/EtOH, se agregó monohidrato de hidrazina (2.0 mL, 41 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La SPE, lavando con EA al 50 %/Hex y eluyendo con MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó 1.91 g de un aceite incoloro. El aceite se tomó en una mezcla de 9 mL de DMA y 9 mL de tolueno y se agregó 2,4-dicloro-3- nitroquinolina (2.16 g, 8.87 mmol) y DIEA (1.45 mL, 8.32 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 88 horas y a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5 % y salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La SPE (EA al 20 %/Hex) proporcionó fracciones que contenían producto con impurezas. La FC (EA al 20 %/Hex) proporcionó 2.06 g de un aceite de color amarillo que se solidificó con el reposo. El sólido se recrystalizó de EA/Hex para proporcionar 1.70 g de un sólido de color amarillo. Rf 0.22 (EA al 20 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.84 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=1.2, 8.4 Hz), 7.63 (ddd, 1H, J=1.2, 6.9, 8.1 Hz), 7.42 (ddd, 1H, J=1.3, 7.0, 8.4 Hz), 5.98 (t, 1H, J=4.7 Hz, NH), 3.38-3.29 (m, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.56-1.42 (m, 4H), 1.36-1.34 (m, 4H), 1.2-1.1 (m, 10H), 0.8 (m, 3H).

1-[6-(octiloxi)hexil]1H-imidazo[4,5-c]quinolina Cuatro mL de una mezcla 1:3 de HCl concentrado y MeOH se agregó lentamente a una mezcla de 2-cloro-3-nitro-N-[6-(octiloxi)hexil]quinolin-4-amina (357 mg, 0.82 mmol), polvo de zinc (320 mg) y 20 mL de DCM enfriado por medio de un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 16 horas, los componentes volátiles se evaporaron, el residuo se diluyó con 75 mL de DCM y el pH se ajustó a >8 utilizando Na₂CO₃ al 5 %. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El ortoformiato de trietilo (5 mL) se agregó al producto crudo y la mezcla se calentó a 130°C durante 6 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La FC (gradiente escalonado de MeOH al 3 % y 5 %/DCM) proporcionó 101 mg de un aceite de color café. Rf 0.21 (MeOH al 5 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 4.54 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.34 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.33 (t, 2H, J=6.7 Hz), 2.00 (m, 2H), 1.56-1.39 (m, 6H), 1.3-1.1 (m, 12H), 0.83 (m, 3H).

Ejemplo 124: 1-(8-Etoxiocil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

55

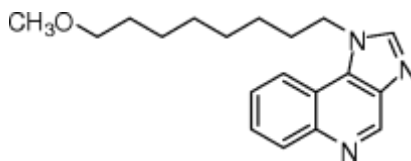
60



La 1-(8-etoxiocil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina se hizo por medio del método utilizado para la preparación de la 1-octil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, sustituyendo la 8- etoxiocil-1-amina por la 1-octilamina. La 8-etoxiocil-1- amina se hizo por medio del método utilizado para la preparación de la 8-(hexiloxi)octan-1-amina, utilizando yodoetano y 1,8-octanodiol como materiales de partida.

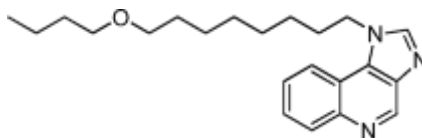
65

Ejemplo 125: 1-(8-Metoxioctil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



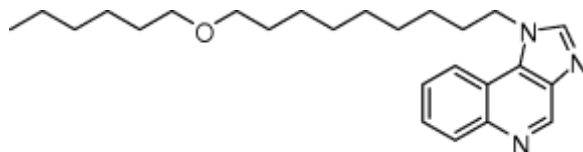
La 1-(8-metoxioctil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina se hizo por medio del método utilizado para la preparación de la 1-octil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, sustituyendo la 8- metoxioctan-1-amina por la 1-octilamina.

Ejemplo 126: 1-(8-Butoxiocil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



La 1-(8-butoxiocil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina se hizo por medio del método utilizado para la preparación de la 1-octil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, sustituyendo la 8- butoxioctan-1-amina por la 1-octilamina. La 8-butoxiocil- 1-amina se hizo por medio del método utilizado para la preparación de la 10-(hexiloxi)decan-1-amina, utilizando el 1-bromobutano y el 1,8-octanodiol como materiales de partida.

Ejemplo 127: 1-[9-(Hexiloxi)nonil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



El 9-(benciloxi)nonan-1-ol, como 8.79 g de un aceite incoloro, se hizo por medio del método utilizado para la preparación del 8-(benciloxi)octan-1-ol, utilizando 27.1 g de 1,9-nonanodiol, 7.85 mL de cloruro de bencilo en 20 mL de DME, 1.80 g de hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral y 300 mL de DMF. *R*_f 0.12 (EA al 20 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.22 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.61 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.45 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.65-1.49 (m, 4H), 1.36- 1.21 (m, 10H).

{[9-(Hexiloxi)noniloxi]metil}benceno El hidruro de sodio (920 mg, 38.3 mmol) se agregó a una mezcla de 9-(benciloxi)nonan-1-ol (8.79 g, 35.2 mmol) y 200 mL de DME. Después de 1 hora, se agregó 1-yodohecano (10.6 g, 50 mmol). Después de 40 horas, el análisis por medio de la TLC indicó poca conversión. Se agregó otra porción de hidruro de sodio. Después de 8 horas, se agregó otra porción de hidruro de sodio y 1-bromohexano (7.0 mL, 50 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas, luego se dejó reposar durante varias semanas. Luego, se agregaron continuamente 6 mL de NH₄OH concentrado. Después de 16 horas, los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x250 mL) y H₂O (100 mL), Na₂S₂O₃ al 5 % (100 mL), H₂O (100 mL), HCl 0.1M (2x100 mL) y salmuera (100 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. La SPE (EA al 5 %/Hex) proporcionó 8.47 g de un aceite incoloro. *R*_f 0.75 (EA al 20 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34-7.23 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 3.48-3.36 (m, 6H), 1.68-1.51 (m, 6H), 1.5-1.2 (m, 16H), 0.88 (t, 3H, J+6.8 Hz).

1-(Hexiloxi)-9-yodononano Una mezcla de {[9- (hexiloxi)noniloxi]metil}benceno (8.47 g, 25.4 mmol), clorotrimetilsilano (20 mL, 158 mmol) y yoduro de sodio (23.7 g, 158 mmol) en 150 mL de DCM se calentó a reflujo durante 60 horas, luego se mezcló a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre EA (3x250 mL) y NaHCO₃ saturado (100 mL), Na₂S₂O₃ al 5 % (100 mL), H₂O (100 mL) y salmuera (100 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El análisis por medio de la TLC sugirió la presencia de 9-(hexiloxi)nonan- 1-ol con un *R*_f bajo. La mezcla se tomó en 25 mL de tolueno y luego se concentró. El aceite de color púrpura se tomó en otros 25 mL de tolueno, se agregaron 5 mL de oxiclورو de fósforo y la mezcla se calentó a reflujo hasta que el supuesto alcohol se consumió, como se observó por medio del análisis de TLC. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y el NaHCO₃ saturado se agregó lentamente, acompañado por la emisión de gas. La mezcla se extrajo con EA (3x250 mL) y las fases orgánicas se lavaron con H₂O, HCl 0.1M y salmuera (100 mL cada uno), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La SPE (EA al 2 %/Hex), descartando las fracciones prematuras que contenían haluros de bencilo, proporcionó 3.76 g de producto como un aceite de color ámbar. *R*_f 0.53 (EA al 5 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.37 (t, 4H, J=6.7 Hz), 3.16 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 4H), 20 1.4-1.2 (m, 16H), 0.87 (m, 3H).

N-[9-(Hexiloxi)nonil]ftalimida Una mezcla de 1- (hexiloxi)-9-yodononano (3.80 g, 14.4 mmol) y ftalimida de potasio (2.70 g,

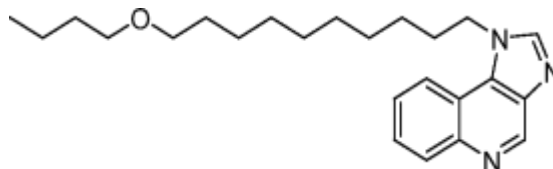
14.6 mmol) en 8 mL de DMF se calentó a 100°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se dividió entre EA (3x250 mL) y Na₂CO₃ al 5 %, H₂O, Na₂S₂O₃ al 5 %, H₂O, HCl 0.1M y salmuera (100 mL cada uno). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. La SPE, lavando con EA al 5 %/Hex y eluyendo con EA al 7.5 %/Hex, proporcionó 3.30 g de producto como un sólido. Rf 0.26 (EA al 10 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80 y 7.67 (m, 4H, AA'BB'), 3.64 (m, 2H), 3.35 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.34 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.77-1.47 (m, 6H), 1.28-1.22 (m, 16H), 0.86 (m, 3H).

9-(Hexiloxi)nonan-1-amina Una mezcla de N-[9-(hexiloxi)nonil]ftalimida (3.05 g, 8.18 mmol) y monohidrato de hidrazina (0.58 mL, 12 mmol) en 50 mL de IPA al 5 %/EtOH se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La SPE, lavando con EA al 50 %/Hex y eluyendo con MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó 1.08 g de una mezcla de 9-(hexiloxi)-nonan-1-amina y ftalhidrazida Rf 0.11 (MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %); ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.6 (s amplio, 2H, NH₂), 3.4-3.3 (m, 4H), 2.7 (t, 2H), 1.7-1.1 (m, 22H), 0.8 (m, 3H).

2-Cloro-N-[9-(hexiloxi)nonil]-3-nitroquinolin-4-amina La mezcla de 9-(hexiloxi)-nonan-1-amina y ftalhidrazida se hizo reaccionar con 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (1.11 g, 4.56 mmol) y TEA (0.63 mL, 4.49 mmol) en 9 mL de DMF y 16 mL de tolueno calentado a reflujo. Después de 24 horas, la mezcla se enfrió, se dividió entre EA y H₂O, Na₂CO₃ al 5 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La FC, eluyendo con EA al 15 % y luego 20 %/Hex, proporcionó 1.35 g de un producto de color amarillo como un aceite que se solidificó con el reposo. La recrystalización de EA/Hex frío proporcionó 650 mg de un sólido de color amarillo. Rf 0.18 (EA al 20 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.78 (dd, 1H, J=1.3, 9.5 Hz), 7.67.65 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 5.99 (t, 1H, J=4.7 Hz, NH), 3.39-3.31 (m, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H), 1.4-1.1 (m, 16H), 0.82 (m, 3H).

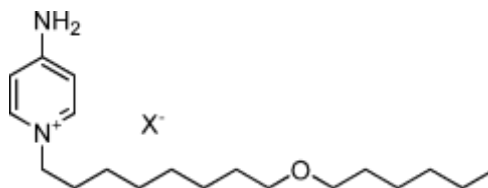
1-[9-(Hexiloxi)nonil]1H-imidazo[4,5-c]quinolina Seis mL de una mezcla 1:3 de HCl concentrado y MeOH se agregó lentamente a una mezcla de 2-cloro-N-[9-(hexiloxi)nonil]-3-nitroquinolin-4-amina (674 mg, 1.50 mmol), polvo de zinc (585 mg) y 25 mL de DCM enfriado por medio de un baño de hielo. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 1 hora, los componentes volátiles se evaporaron, el residuo se diluyó con 75 mL de DCM y el pH se ajustó a >8 utilizando Na₂CO₃ al 5 %. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Rf 0.41 (MeOH al 15 %/DCM) el ortoformiato de trietilo (4 mL) se agregó al producto crudo y la mezcla se calentó a 130 °C durante 6 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se concentró. La FC (gradiente escalonado de MeOH al 3 % y 5 %/DCM) proporcionó 273 mg de un aceite de color café. Rf 0.27 (MeOH al 5 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 4.38 (t, 2H, J=7.1 Hz), 3.27 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.26 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.86 (m, 2H), 1.45-1.41 (m, 4H), 1.4-1.1 (m, 16H), 0.78 (m, 3H).

Ejemplo 128: 1-(10-Butoxidecil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina



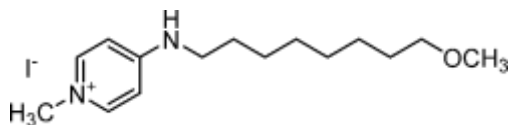
La 1-(10-butoxidecil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina se hizo por medio del método utilizado para la preparación de la 1-octil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, sustituyendo la 10-butoxidecan-1-amina por la 1-octilamina. La 10-butoxidecan-1-amina se hizo por medio del método utilizado para la preparación de la 10-(hexiloxi)decan-1-amina, utilizando 1-bromobutano y 1,10-decanodiol como materiales de partida. Rf 0.23 (MeOH al 5 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 4.54 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.36 (t, 2H, J=6.5 Hz), 3.35 (t, 2H, J=6.5 Hz), 1.99 (m, 2H), 1.57-1.13 (m, 18H), 0.88 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Ejemplo 129: Sales de 4-amino-1-[8-(hexiloxi)octil]piridinio



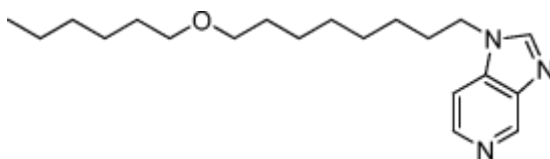
Una mezcla de metanosulfonato de 8-(hexiloxi)octilo (0.5 g, 1.62 mmol) y 4-aminopiridina (450 mg) en 20 mL de THF se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó por medio de la FC (MeOH al 5 %/DCM) para proporcionar 396 mg de un sólido 10 oleoso. La recrystalización de MeOH proporcionó un sólido. p.f. 108-110 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.4 (s amplio, 1.4H), 7.8 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.4 (s amplio, 4.5H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 14H), 0.8 (m, 3H).

Ejemplo 130: Yoduro de 4-(8-metoxioctilamino)-1- metilpiridinio



Una mezcla de *N*-(8-metoxioctil)piridin-4-amina (176 mg, 0.74 mmol) y yodometano (0.5 mL, 8 mmol) en 4 mL de acetona se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 1.5 horas, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días, durante lo cual se formó un producto precipitado. Los componentes volátiles se evaporaron a partir del producto precipitado. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.35-3.21 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.54-1.28 (m, 10H).

Ejemplo 131: 1-[8-(Hexiloxi)octil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina

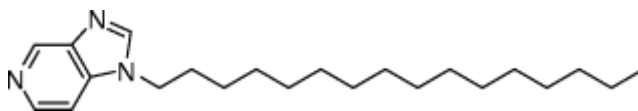


N-[8-(Hexiloxi)octil]-3-nitropiridin-4-amina Una mezcla de 3-nitropiridin-4-ol (510 mg, 3.64 mol) en 1 mL de dicloruro fenilfosfónico se calentó a 170-140 °C durante 3 horas. Luego, la mezcla se enfrió y se dividió entre EA y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para proporcionar la 4-cloro- 3-nitropiridina cruda. La 8-(hexiloxi)octan-1-amina se tomó en 10 mL de piridina y se evaporaron 5 mL de material volátil de la mezcla. La mezcla se enfrió con un baño de hielo, se agregó TEA (0.44 mL, 3.14 mol) y luego se agregó una mezcla de la cloropiridina preparada anteriormente y 10 mL de DCM. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, la reacción se concentró por medio de la evaporación y el residuo se dividió entre EA y NaHCO₃ saturado. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por medio de la FC (EA al 50 %/Hex) proporcionó 405 mg de *N*-[8-(hexiloxi)octil]-3- nitropiridin-4-amina como un aceite de color amarillo. R_f 0.28 (EA al 50 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.16 (s, 1H), 8.24 d, 1H, J=6.2 Hz), 8.12 (s amplio, 1H), 6.66 (d, 1H, J=6.2 Hz), 3.38-3.25 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 4H), 1.39- 1.18 (m, 14H), 0.84 (t, 3H, J=6.7 Hz).

*N*4-[8-(Hexiloxi)octil]piridin-3,4-diamina Una mezcla de *N*-[8-(hexiloxi)octil]-3-nitropiridin-4-amina (405 mg, 1.15 mol) y 45 mg de Pd al 10 %/C en 30 mL de MeOH se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Luego, el catalizador se retiró por medio de la filtración a través de Celite y el producto filtrado se concentró. La purificación por medio de la SPE, lavando con MeOH al 10 %/DCM y luego eluyendo con MeOH al 15 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó 216 mg de *N*4-[8-(hexiloxi)octil]piridin-3,4- diamina. R_f 0.05 (MeOH al 15 %/DCM, ninhidrina (+)); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.79 (s, 1H), 6.38 (d, 1H, J=5.4 Hz), 4.53 (s amplio, 1H), 3.62 (s amplio, 2H), 3.34 (t, 4H, J=6.7 Hz), 3.08 (m, 2H), 1.62-1.46 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 14H), 0.83 (t, 3H, J=6.8 Hz).

1-[8-(Hexiloxi)octil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina Una mezcla de *N*4-[8-(hexiloxi)octil]piridin-3,4-diamina (216 mg, 0.67 mol) en 2 mL de ortoformiato de trietilo se calentó a reflujo durante 6 horas. Luego, el material volátil se retiró por medio de la evaporación y el residuo se dividió entre EA y NaHCO₃ saturado. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por medio de la FC (MeOH al 7 %/DCM) proporcionó 217 mg de 1-[8-(hexiloxi)octil]-1H- imidazo[4,5-c]piridina como un aceite de color ámbar. R_f 0.11 (MeOH al 5 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.08 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.30-3.25 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.45-1.43 (m, 4H), 1.22-1.19 (m, 14H), 0.78 (t, 3H, J=6.7 Hz).

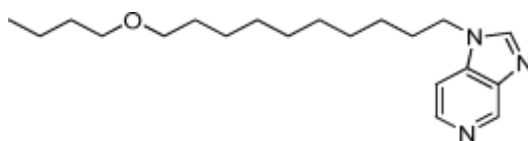
Ejemplo 132: 1-Hexadecil-1H-imidazo[4,5-c]piridina



N-Hexadecil-3-nitropiridin-4-amina La 1-hexadecilamina se tomó en 10 mL de piridina y se retiraron 6 mL de componentes volátiles por medio de la destilación. La mezcla se enfrió y se agregó una mezcla de 4-cloro-3-nitropiridina en 10 mL de DCM y 10 mL de DMF. Luego, se agregó TEA (0.46 mL, 3.28 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo moderado. Después de 16 horas, la mezcla enfriada se tomó en EA y se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La SPE, lavando con EA al 10 %/Hex y eluyendo con EA al 20 %/Hex, proporcionó 626 mg de un sólido. R_f 0.34 (EA al 50 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J=6.1 Hz), 8.15 (s amplio, 1H, NH), 6.68

(d, 1H, J=6.2 Hz), 3.30 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.42- 1.17 (m, 26H), 0.86 (m, 3H).

1-Hexadecil-1H-imidazo[4,5-c]piridina Una mezcla de N- hexadecil-3-nitropiridin-4-amina (626 mg, 1.79 mmol) y 65 mg de Pd al 10 %-C en 25 mL de EA/MeOH 1:1 se agitó bajo un manto de hidrógeno durante 40 horas. La atmósfera de hidrógeno se reemplazó por argón y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. La SPE, lavando con MeOH al 10 %/DCM y eluyendo con MeOH al 10 %/DCM + TEA al 2 %, proporcionó 540 mg de un sólido incoloro. El sólido se tomó en 8 mL de ortoformiato de trietilo y se calentó a reflujo durante 4 horas. Luego, los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se tomó en una porción nueva de 8 mL de ortoformiato de trietilo y se calentó a reflujo durante 6 horas. Los componentes volátiles se evaporaron. La FC del residuo (MeOH al 5 %/DCM) proporcionó 375 mg de un sólido de color canela. Rf 0.10 (MeOH al 5 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H, J=1.0, 5.7 Hz), 4.12 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 26H), 0.81 (t, 3H, J=6.6 Hz).
Ejemplo 133: 1-(10-Butoxidecil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina



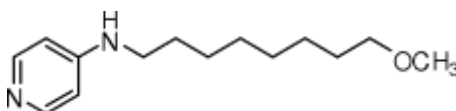
1-(10-Butoxidecil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (231 mg) como un aceite de color ámbar se preparó siguiendo el método para la 1-[8-(hexiloxi)octil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina, utilizando 492 mg de 4-hidroxi-3-nitropiridina y 535 mg de 10-butoxidecan-1-amina.

N-(10-Butoxidecil)-3-nitropiridin-4-amina: Rf 0.30 (EA al 50 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.18 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J=6.0 Hz), 8.14 (s amplio, 1H, NH), 6.68 (d, 1H, J=6.2 Hz), 3.39- 3.26 (m, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 14H), 0.88 (t, 3H, J=7.2 Hz).

N4-(10-Butoxidecil)piridin-3,4-diamina: Rf 0.08 (MeOH al 15 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89 (d, 1H, J=6.4 Hz), 7.83 (s, 1H), 6.41 (d, 1H, J=6.4 Hz), 4.41 (s amplio, 1H, NH), 3.58 (s amplio, 2H, NH₂), 3.39-3.33 (m, 4H), 3.11-3.10 (m amplio, 2H), 1.66-1.47 (m, 6H), 1.40-1.26 (m, 14H), 0.88 (t, 3H, J=7.2 Hz).

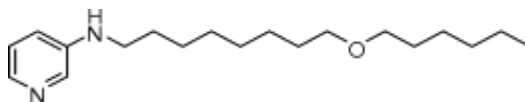
1-(10-Butoxidecil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina: Rf 0.15 (MeOH al 5 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.06 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.88 (d, 1H), 7.28 (d, 1H, J=5.4 Hz), 4.12 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.36-1.20 (m, 14H), 0.84 (m, 3H).

Ejemplo 134: N-(8-Metoxioctil)piridin-4-amina



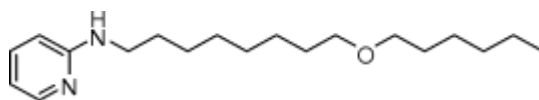
Una mezcla de clorhidrato de 4-cloropiridina 10 (1.50 g, 10.0 mmol), 8-metoxioctan-1-amina (894 mg, 5.62 mmol), TEA (1.80 mL, 10.4 mmol) y 4 mL de IPA se calentó a 130-140 °C en un tubo sellado durante 48 horas. Luego, la mezcla se enfrió y los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se dividió entre DCM y Na₂CO₃ al 5 % y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La FC (gradiente escalonado de TEA al 1 % + MeOH al 0 %, 2 %, 3 %/DCM) proporcionó 176 mg de un sólido. Rf 0.13 (MeOH al 10 %/DCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.6 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 3.3 (m, 5H), 3.2 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 8H).

Ejemplo 135: N-[8-(Hexiloxi)octil]piridin-3-amina



El 8-(hexiloxi)octanal (1.12 g, 4.91 mmol), preparado por medio de la oxidación de Swern de 8-(hexiloxi)octan-1-ol, se mezcló con 3-aminopiridina (500 mg, 5.32 mmol) en 5 mL de acetonitrilo y 0.4 mL de HCl 1M. Luego, se agregó 0.37 mL de cianoborohidruro de sodio 1M en THF. Después de 20 horas, la mezcla se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5 % y salmuera, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La FC (EA al 70 %/Hex) proporcionó 160 mg del producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.0 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 3.4 (t, 4H), 3.1 (t, 2H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.5-1.2 (m, 14H), 0.85 (m, 3H).

Ejemplo 136: N-[8-(Hexiloxi)octil]piridin-2-amina



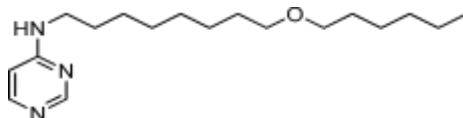
5

10

Una mezcla de 2-aminopiridina (458 mg, 4.8 mmol) y metanosulfonato de 8-(hexiloxi)octilo (0.5 g, 1.6 mmol) en 20 mL de THF se calentó a reflujo durante 3 horas. Luego, la reacción se enfrió y se elaboró siguiendo el procedimiento para la N-[8-(hexiloxi)octil]piridin-3-amina para proporcionar 100 mg del producto. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.0 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.6 (s amplio, 1H, NH), 3.4 (t, 4H), 3.2 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.5-1.2 (m, 14H), 0.85 (m, 3H).

Ejemplo 137: N-[8-(Hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina

15



20

25

6-Cloro-N-[8-(hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina La 8- (hexiloxi)octan-1-amina (636 mg, 2.78 mmol) se tomó en 15 mL de piridina y luego se retiraron 10 mL de material volátil por medio de la destilación. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron secuencialmente 15 mL de DCM, 4,6-dicloropirimidina (621 mg, 4.17 mmol) y TEA (0.47 mL, 3.35 mmol). Después de ser agitada, la TLC indicó la presencia de material de partida de amina, de modo que se agregó una segunda cantidad de 4,6-dicloropirimidina y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Luego, la mezcla se enfrió, el material volátil se evaporó y el residuo se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5 %. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron. La purificación por medio de la FC (EA al 30 %/Hex) proporcionó 767 mg de la 6-cloro-N-[8- (hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina como un sólido de color canela. R_f 0.18 (EA al 20 %/Hex); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 6.30 (d, 1H, $J=1.0$ Hz), 5.36 (s amplio, 1H, NH), 3.37 (t, 4H, $J=6.9$ Hz), 3.24 (m, 2H, AB), 1.6-1.5 (m, 6H), 1.3- 1.2 (m, 14H), 0.87 (m, 3H).

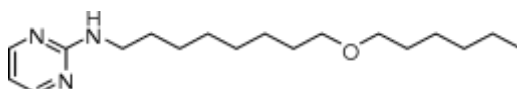
30

35

N-[8-(Hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina Una mezcla de la 6-cloro-N-[8-(hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina (767 mg, 2.25 mmol) en 30 mL de DCM y 6.8 mL de HCl 2M/IPA se enfrió utilizando un baño de hielo. Luego, se agregaron 876 mg de polvo de zinc. Después de 45 minutos, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de ser agitada durante toda la noche, la mezcla se dividió entre DCM y Na_2CO_3 al 5 %. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por medio de la FC (MeOH al 5 %/DCM) proporcionó 229 mg de N-[8- (hexiloxi)octil]pirimidin-4-amina como un sólido incoloro. R_f 0.21 (MeOH al 5 %/DCM); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=5.7$ Hz), 6.25 (dd, 1H, $J=1.2$, 5.9 Hz), 5.59 (s amplio, 1H), 3.33 (t, 4H, $J=6.7$ Hz), 3.21 (m, 2H, AB), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.26-1.17 (m, 14H), 0.83 (m, 3H).

Ejemplo 138: N-[8-Hexiloxi)octil]pirimidin-2-amina

40



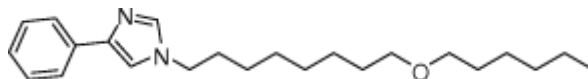
45

Una mezcla de 2-cloropirimidina (272 mg, 2.39 mmol), 8-(hexiloxi)octan-1-amina (548 mg, 2.39 mmol) y TEA (0.34 mL, 2.42 mmol) en 10 mL de DMF se calentó a 80-90°C durante 2 horas. Luego, la mezcla se dividió entre EA y Na_2CO_3 al 5 % (2x) y salmuera y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La FC (EA al 50 %/Hex) proporcionó 227 mg del producto como un sólido de color amarillo. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.2 (d, 2H), 6.4 (d, 2H), 5.6 (s amplio, 1H, NH), 3.3 (m, 4H), 1.6-1.4 (m, 6H), 1.4-1.2 (m, 14H), 0.8 (m, 3H).

50

Ejemplo 139: 1-[8-(Hexiloxi)octil]-4-fenil-1H-imidazol

55

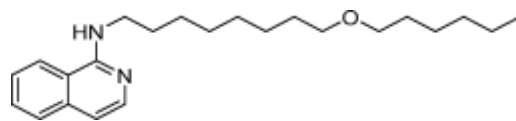


60

El 4-fenilimidazol (1.0 g, 6.9 mmol) se agregó a una mezcla de terc-butoxido de sodio (7.9 mmol) en 20 mL de DMF enfriado por un baño de hielo. Después de 30 minutos, se agregó metanosulfonato de 8-(hexiloxi)octilo (2.14 g, 6.95 mmol) y la mezcla se dejó llegar a la temperatura ambiente. Después de 6 horas, los componentes volátiles se evaporaron. El residuo se tomó en EA y se lavó con NaHCO_3 saturado, HCl 0.1M y H_2O . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La FC (EA al 70 %/Hex) proporcionó 2.5 g de 1-[8-(hexiloxi)octil]-4-fenil-1H- imidazol. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.4 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.6-1.5 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 14H), 0.9 (m, 3H).

Ejemplo 140: N-[8-(Hexiloxi)octil]isoquinolin-1-amina

65



5

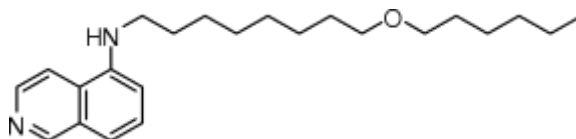
10

La 1-cloroisoquinolina (390 mg, 2.38 mmol), 8- (hexiloxi)octan-1-amina (360 mg, 1.57 mmol) y trietilamina (0.22 mL, 1.57 mmol) en 2 mL de DMA se calentó a 80°C durante 24 horas. Luego la mezcla se enfrió y se dividió entre EA y Na₂CO₃ al 5 % y salmuera y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La FC (EA al 20 %/Hex) proporcionó 87 mg del producto. Rf 0.25 (EA al 20 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 (d, 1, J=6.0 Hz), 7.76-7.73 (m, 1), 7.67-7.64 (m, 1), 7.59-7.53 (m, 1), 7.47-7.41 (m, 1), 6.89 (d, 1, J=5.9 Hz), 5.25 (s amplio, 1), 3.62-3.55 (m, 2), 3.38 (t, 4, J=6.7 Hz), 1.77-1.67 (m, 2), 1.58-1.24 (m, 18), 0.89-0.84 (m, 4).

15

Ejemplo 141: *N*-[8-(Hexiloxi)octil]isoquinolin-5-amina

20



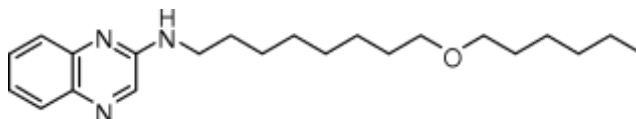
25

La *N*-[8-(hexiloxi)octil]isoquinolin-5-amina (123 mg) se preparó siguiendo el método para la *N*-[8- (hexiloxi)octil]quinolin-6-amina iniciando con ácido 8- (hexiloxi)octanoico (300 mg, 123 mmol) y 5- aminoisoquinolina (174 mg, 1.21 mmol). ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.14 (d, 1, J=0.7 Hz), 8.44 (d, 1, J=6.1 Hz), 7.57-7.54 (m, 1), 7.45 (t, 1, J=7.9 Hz), 7.30-7.25 (m, 1), 6.74 (dd, 1, J=0.7, 7.7 Hz), 4.35 (s amplio, 1), 3.41-3.35 (m, 4), 3.27- 3.22 (m, 2), 1.80-1.70 (m, 2), 1.57-1.21 (m, 18), 0.89-0.84 (m, 3).

30

Ejemplo 142: *N*-[8-(Hexiloxi)octil]quinoxalin-2-amina

35

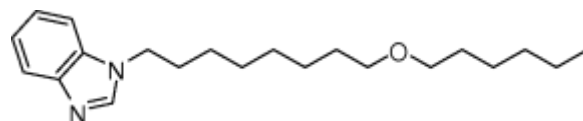


40

La *N*-[8-(hexiloxi)octil]quinoxalin-2-amina (238 mg) se preparó siguiendo el método para la *N*-[8- (hexiloxi)octil]isoquinolin-1-amina iniciando con 8- (hexiloxi)octan-1-amina (380 mg, 1.66 mmol) y 2- cloroquinoxalina (413 mg, 2.50 mmol), pero la reacción procedió a temperatura ambiente durante 4 días. Rf 0.20 (EA al 20 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (s, 1), 7.80 (dd, 1, J=1.2, 8.1 Hz), 7.64 (m, 1), 7.50 (m, 1), 7.29 (m, 1), 5.24 (t amplio, 1), 3.46 (m, 2), 3.37-3.32 (m, 4), 1.66-1.47 (m, 6), 1.31-1.25 (m, 14), 0.84 (m, 3).

45

Ejemplo 143: 1-[8-(Hexiloxi)octil]-1*H*-bencimidazol



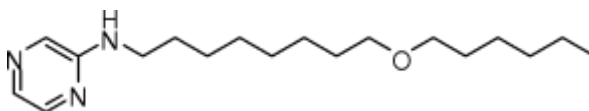
50

El metanosulfonato de 8-(hexiloxi)octilo (9.4 g, 31 mmol) se agregó a una mezcla de bencimidazol (4.0 g, 31 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (31 mmol) en 100 mL de DMF. Después de 6 horas, los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se dividió entre EA y NaHCO₃ saturado, HCl 0.1M y H₂O y las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La FC (EA al 70 %/Hex) proporcionó 7.4 g del producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.9 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.3 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 14H), 0.9 (m, 3H).

55

Ejemplo 144: *N*-[8-(Hexiloxi)octil]pirazin-2-amina

60

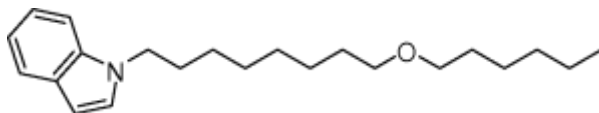


65

10 La *N*-[8-(hexiloxi)octil]pirazin-2-amina (102 mg) se preparó siguiendo el método para la *N*-[8- (hexiloxi)octil]isoquinolin-1-amina iniciando con la 8- (hexiloxi)octan-1-amina (583 mg, 2.54 mmol) y 2- cloropirazina (0.25 mL, 2.81 mmol) y

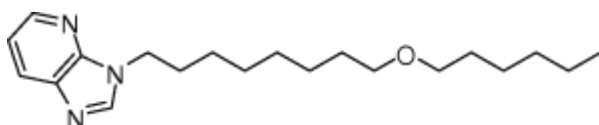
calentando a 70°C durante 5 días. Rf 0.26 (EA al 40 %/Hex); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 4.8 (s amplio, 1H, NH), 3.4-3.2 (m, 6H), 1.6-1.4 (m, 6H), 1.4-1.2 (m, 14H), 0.8 (m, 3H).

Ejemplo 145: 1-[8-(Hexiloxi)octil]-1*H*-indol



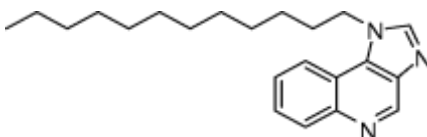
El 1-[8-(hexiloxi)octil]-1*H*-indol (1.0 g) se preparó siguiendo el método para el 1-[8-(hexiloxi)octil]-1*H*-bencimidazol iniciando con indol (836 mg, 7.1 mmol), metanosulfonato de 8-(hexiloxi)octil (1.1 g, 3.6 mmol) y 7.1 mmol de terc-butóxido de sodio. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.6 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.5 (d, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.4 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 4H), 1.4-1.2 (m, 14H), 0.9 (m, 3H).

Ejemplo 146: 3-[8-(Hexiloxi)octil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina



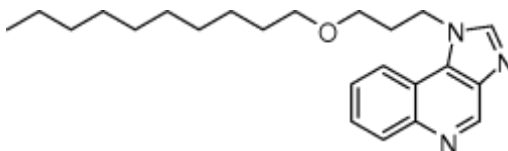
La 3-[8-(hexiloxi)octil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina se preparó siguiendo el método para la 1-[8-(hexiloxi)octil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina iniciando a partir de 2-cloro-3-nitropiridina (479 mg, 3.0 mmol) y 8-(hexiloxi)octan-1-amina (0.69 g, 3.0 mmol). Puesto que la 2-cloro-3-nitropiridina estaba disponible comercialmente, el primer paso en la preparación de 1-[8-(hexiloxi)octil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (cloración utilizando dicloruro de fenilfosfónico) no se realizó. Rf 0.31 (MeOH al 5 %/DCCM); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (dd, 1, J=1.5, 4.7 Hz), 7.89 (s, 1), 7.87 (m, 1), 7.02 (dd, 1, J=4.7, 7.9 Hz), 4.09 (m, 2), 3.21-3.15 (m, 4), 1.74 (m, 2), 1.36-1.32 (m, 4), 1.14-1.10 (m, 14), 0.69 (m, 3).

Ejemplo 147: 1-Dodecil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



La 1-dodecil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (510 mg) se preparó siguiendo el método para la preparación de la 1-octil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, iniciando con la 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (1.0 g, 4.1 mmol) y 1-dodecilamina (1.0 g, 4.5 mmol). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.5 (s, 1H), 8.15 (d, 10 1H), 8.05 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 3.7 (t, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.5-1.1 (m, 18H), 0.8 (m, 3H).

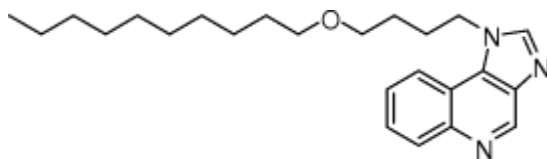
Ejemplo 148: 1-[3-(Deciloxi)propil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



La 3-(deciloxi)propan-1-amina (7.17 g de un sólido) se preparó siguiendo el método para la preparación de 8-butoxiocetan-1-amina, iniciando a partir de 1,3-propanodiol (26.3 mL, 363 mmol) y 1-yododecano (121 mmol) se mezcló en 240 mL de DCM/DMF 1:1.

La 1-[3-(deciloxi)propil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (127 mg) se preparó siguiendo el método para la preparación de la 1-octil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, iniciando con 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (1.94 g, 7.99 mmol) y 3-(deciloxi)propan-1-amina (1.72 g, 7.99 mmol). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.9.3 (s, 1H), 8.3 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.7-7.5 (m 2H), 4.7 (t, 2H), 3.5-3.3 (m, 4H), 2.2 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 14H), 0.8 (t, 3H).

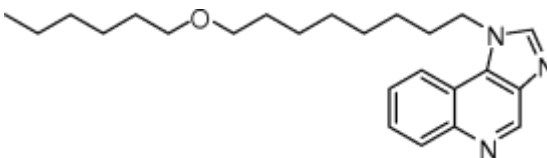
Ejemplo 149: 1-[4-(Deciloxi)butil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



La 4-(deciloxi)butan-1-amina (2.42 g, 7.28 mmol) se preparó por medio de la reducción con hidruro de litio-aluminio de 4-(deciloxi)butironitrilo, el cual se preparó en un rendimiento pobre del alcóxido de sodio de 1-decanol y 4-bromobutironitrilo.

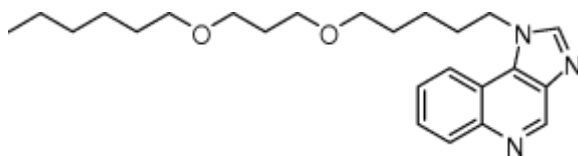
La 1-[4-(Deciloxi)butil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (78 mg) se preparó siguiendo el método para la preparación de 1-octil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, iniciando con la 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (1.77 g, 7.28 mmol) y 4-(deciloxi)butan-1-amina (2.42 g, 7.28 mmol). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.3 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 2H), 4.6 (t, 2H), 3.5-3.3 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.4-1.1 (m, 14H), 0.8 (t, 3H).

Ejemplo 150: 1-[8-(Hexiloxi)octil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina



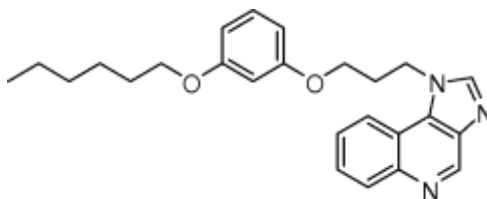
La 1-[8-(hexiloxi)octil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina se hizo por medio del método utilizado para la preparación de la 1-octil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, sustituyendo la 8-(hexiloxi)octan-1-amina por la 1-octilamina.

Ejemplo 151: 1-[5-[3-(Hexiloxi)propoxi]pentil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina



La 1-[5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (2.75 g de un aceite de color café) se hizo por medio del método utilizado para la preparación de la 1-octil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, iniciando con 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (5.35 g, 22 mmol) y 5-[3-(hexiloxi)propoxi]pentan-1-amina (4.90 g, 20 mmol). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.3 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 2H), 4.5 (t, 2H), 3.5-3.3 (m, 8H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.4 (m, 6H), 1.4-1.2 (m, 6H), 0.8 (m, 3H).

Ejemplo 152 1-[3-[3-(Hexiloxi)fenoxi]propil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina



La 1-[3-[3-(hexiloxi)fenoxi]propil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (1.33 g de aceite de color café) se hizo por medio del método utilizado para la preparación de 1-octil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina, iniciando con 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (4.33 g, 17.8 mmol) y 3-[2-(hexiloxi)fenoxi]propan-1-amina (4.37 g, 17.8 mmol). ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.3 (s, 1H), 8.3-8.1 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7.5 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 6.6-6.4 (m, 3H), 4.7 (t, 2H), 3.95-3.80 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 6H), 0.8 (m, 3H).

Ejemplos de actividad biológica

Ejemplos anti-inflamatorios

5 EJEMPLO A: Aniquilación selectiva de macrófagos inflamatorios activados por LPS por medio del Compuesto AC.

Sumario: THP-1 es una línea de células de AML de humano que se puede inducir en una célula similar a macrófago por medio del tratamiento con vitamina-D3 0.2 μ M (vit-D3) durante 3-5 días. En ausencia de un activador inflamatorio (LPS; endotoxina bacteriana), el AC ejerció poco efecto sobre la viabilidad de células en células THP-1 durante un período de 6 horas. Similarmente, la LPS en ausencia de AC indujo solo un bajo nivel de muerte celular. En contraste, cuando ambos componentes, LPS y AC se agregaron a células THp-1 activadas con vit-D3, se observó una citotoxicidad masiva dentro de 6 horas. Estas observaciones indican que los macrófagos estimulados que participan en una reacción inflamatoria se pueden fijar como objetivo específicamente para la desactivación con AC.

15 Visión General del Experimento:

1. Las células THP-1 activadas con vit-D3 se transfirieron a pocillos de un disco de 24 pocillos
2. El Compuesto AC, LPS de E.coli 0111:B4 o ambos componentes se agregaron
3. Después de 6 horas a 37°C los conteos de células viables de los pocillos se realizaron por medio de FACS

20

Procedimientos experimentales Cultivo de células:

Las células THP-1 (ATCC) tratadas con vitamina-D3 a 0.2 μ M (EMD Biosciences) durante 4 días antes del día 0 se transfirieron a los pocillos de discos de 24 pocillos (1×10^6 células en 1 ml de cRPMI [RPMI (ATCC) + Δ FBS al 10% (ATCC)]. La LPS de E.coli 0111:B4 (Sigma-Aldrich) y el compuesto AC se agregaron a pocillos apropiados y las placas se colocaron en una incubadora de 37 °C. Después de 6 horas los pocillos se procesaron en un ensayo de apoptosis con Anexina V.

30 Ensayo de conteo de células y viabilidad de FACS:

Después de 6 horas, 500 μ l de la suspensión de células de cada pocillo se transfirieron a tubos de FACS de 3 ml y las perlas CountBright^{MR} de 50 μ l (Invitrogen) se agregaron a cada tubo. Las muestras se remolinearon, 2 μ l de yoduro de propidio (150 μ M) (Sigma-Aldrich) agregados entonces se adquirieron en el FACSCalibur^{MR}.

35 Resultados:

Como se muestra en la Tabla 1, en ausencia de una segunda señal pro-inflamatoria (LPS), el AC ejerció poco efecto sobre la viabilidad de células en células THP-1 durante un período de 6 horas. Similarmente, la LPS en ausencia de AC indujo solo un nivel bajo de muerte celular. En contraste marcado, cuando tanto LPS como AC se agregaron a células THp-1 activadas con vit-D3, se observó una citotoxicidad masiva dentro de 6 horas. La citotoxicidad incrementó de una manera dependiente de la dosis de AC.

Tabla 1: Muerte celular aguda dependiente de la dosis en células THP-1 tratadas con AC cebadas con LPS (Porcentaje de cambio de células viables desde 0 horas)

45

Concentración del Compuesto AC	Sin LPS		Más LPS (100 ng/ml)	
	Medio	SE	Medio	SE
0 (DMSO al 0.1%)	0.00	4.30	-21.47	3.50
AC 0.5 μ M	-8.75	5.92	-55.63	4.61
AC 1.0 μ M	-2.43	4.24	-65.93	3.13
AC 2.0 μ M	-10.63	1.49	-77.43	3.44

50

55

Como se muestra en la Tabla 2, en ausencia de una segunda señal (LPS), el AC, en un rango de concentración de 0.1 a 2 μM , ejerció poco efecto sobre la viabilidad de células en células THP-1 durante un período de 6 horas. Similarmente, la LPS en ausencia de AC indujo un bajo nivel de muerte celular que incrementó de una manera dependiente de la dosis. En contraste, cuando ambos componentes, LPS y AC, se agregaron a células THP-1 activadas con vit-D3, se observó una citotoxicidad masiva dentro de 6 horas. La citotoxicidad pareció haber alcanzado el nivel máximo con la dosis más baja de LPS utilizada (1 ng/ml).

Tabla 2: Titulación de LPS en el modelo de muerte celular inducida por AC + LPS aguda/5 horas THP-1 (Porcentaje de cambio de células viables desde 0 horas)

Concentración de LPS	% de células viables THP-1 desde 0 horas			
	5 horas de tratamiento			
	Sin AC		AC 0.1 μM	
	Medio	SE	Medio	SE
0 ng/ml	0.00	0.80	-13.24	0.73
1 ng/ml	-23.36	1.77	-53.79	2.57
5 ng/ml	-30.23	2.57	-53.64	1.73
10 ng/ml	-31.25	1.45	-58.85	0.79
20 ng/ml	-40.17	1.38	-58.76	1.44

Conclusión:

El AC reduce selectivamente la viabilidad de macrófagos activados con LPS pro-inflamatorios, con una conservación relativa de macrófagos no estimulados. Una dosis muy baja de LPS (1 ng/ml) proporcionó la activación suficiente de macrófagos para hacerlos susceptibles a AC.

EJEMPLO B: Potencia relativa del Compuesto AC y cloroquina para la inactivación de macrófagos inflamatorios

Antecedentes: THP-1 es una línea de células de AML de humano que se puede inducir en una célula similar a macrófago con vitamina-D3 (vit-D3) luego se puede activar en un estado inflamatorio por medio de la estimulación con LPS (endotoxina bacteriana). En el macrófago, la unión de LPS al receptor tipo Toll 4 (TLR-4) conduce a la activación de NF- κ B y la secreción de citocinas inflamatorias lo cual puede conducir al daño en tejidos en células inflamatorias.

Los compuestos de la invención inactivan los macrófagos inflamatorios al acumularse en vacuolas ácidas y alterar su estructura y función, inhibiendo la liberación de mediadores inflamatorios vesiculares e induciendo cambios citosólicos que estimulan la muerte o disfunción de macrófagos, incluyendo la inhibición de autofagia; la autofagia es importante para la diferenciación de monocitos en macrófagos. El objetivo de este estudio fue comparar la potencia relativa de un compuesto de la invención, AC, con cloroquina. Tanto AC como cloroquina son derivados de 4- aminoquinolina y se sabe que cloroquina es útil para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias clínicas.

En este experimento, la viabilidad de células se supervisó y la captación y acumulación de anaranjado de acridina, un tinte fluorescente lisosomotrópico, se utilizó para evaluar la acidificación e integridad lisosómica. El tinte JC-1 se utilizó para medir los efectos de compuestos de prueba sobre el potencial de membrana mitocondrial (MMP, por sus siglas en inglés); la reducción de MMP es una cualidad de la muerte celular apoptótica.

Procedimientos experimentales:

1. Las células THP-1 activadas con vit-D3 (0.5x10⁶ células en 2 ml) se transfirieron a los pocillos de un disco de 24 pocillos
2. El Compuesto AC se agregó a una concentración de 0.5 μM , 1.0 μM o 5.0 μM

3. La cloroquina se agregó a una concentración de 25.0 μM , 50.0 μM o 100.0 μM
4. La LPS de E.coli 0111:B4 (concentración final 1 ng/ml) se agregó a los mismos pocillos
5. Después de 5 horas el conteo de células viables, la captación de Anaranjado de Acridina (A.O.) y la carga mitocondrial de JC-1 se determinaron por medio de la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS)

Información de la línea de células:

THP-1: ATCC TIB-202
Órgano: Sangre Periférica
Tipo de célula: Monocito

Organismo: Niño de un año de edad, varón, humano
Enfermedad: Leucemia Monocítica Aguda (AML)
Propiedades de Crecimiento: Suspensión en RPMI más FBS al 10%

Compuestos de Prueba:

Compuesto	Conc.	Proveedor	Info. del Lote
DMSO	100%	Alfa Aesar 43998	E26X026
AC	10 mM	N/A	073112DZ
Difosfato de cloroquina (C.Q.)	25 mM	SIGMA C6628	100912JR
Bafilomicina A1 (Baf A1)	100 μM	SIGMA B1793	040912JR
LPS Crudo E.coli 0111:B4	100 $\mu\text{g/ml}$	SIGMA L4391	111611JR
Anaranjado de Acridina (A.O.)	50 $\mu\text{g/ml}$	Invitrogen A3568	092311JR
JC-1	200 μM	Invitrogen T3168	040611JR
CCCP	50 mM	Invitrogen M34152	818978
Agua estéril	N/A	HyClone SH30529.03	AXF39335
DPBS Estéril	N/A	HyClone SH30529.03	AWJ21253

Cultivo de células:

Las células THP-1 (p39) tratadas con vit-D3 0.1 μM (100 μM) en DMSO durante 3 días se contaron, se centrifugaron, se resuspendieron en RPMI libre de suero (Lonza 12-115F) y se transfirieron a los pocillos de dos discos de 24 pocillos (0.5×10^6 células en 2 ml). El Compuesto AC se agregó (por triplicado) a 0.1 μM , 0.5 μM y 1.0 μM , se agregó difosfato de cloroquina (por triplicado) a 10.0 μM , 50.0 μM y 100.0 μM . La LPS cruda de E.coli 0111:B4 se agregó a algunos pocillos (concentración final 1 ng/ml) y las placas se colocaron en una incubadora a 37°C. Se agregó 1 μl de Baf A1 (concentración final 50 nM) a un pocillo (sin LPS) en T=4 horas para servir como un control de compensación para la carga de Anaranjado de Acridina. Después de 5 horas, las alícuotas de 500 μl de células se transfirieron a tubos de FACS y los conteos de células viables, carga de A.O. y acumulación de JC-1 se determinaron por medio de FACS. Ensayo de captación de Anaranjado de Acridina (A.O.) y conteo de células de viabilidad - momento de 5 horas:

Las muestras se remolinearon, se agregaron 2 μl de solución madre de A.O. 50 ng/ml (200 ng/ml final) y los tubos se incubaron a 37°C durante 15 minutos. Los tubos se lavaron dos veces en DPBS, se resuspendieron en 500 μl de DPBS y se adquirieron en el FACSCalibur^{MR}. El Anaranjado de Acridina exhibe fluorescencia fuerte en tanto FL-1 (verde - unión de ARN) como FL-3 (muy rojo - lisosomas ácidos).

Resultados:

Como se muestra en la Tabla 3 posterior, en ausencia de LPS, las dosis bajas de AC tuvieron efectos citotóxicos directos bajos que incrementaron de una manera dependiente de la concentración en el momento agudo/(5 horas). La cloroquina siguió

una tendencia similar aunque esto requirió 100 veces más fármaco contra el AC; la cloroquina 100 μM fue aproximadamente equivalente a AC 1 μM .

En presencia de una dosis baja de LPS (1 ng/ml), la citotoxicidad se incrementó con la adición de 0.1 μM (100 nM) AC. La adición de cloroquina 10 μM , 50 μM o 100 μM tuvo un efecto más pequeño sobre la muerte celular inducida por LPS que el AC 1 μM , lo que indica una potencia aproximadamente 100x más alta del AC que la cloroquina para la inactivación de células THP-1 estimuladas con LPS así como también basales.

Tanto el AC como la cloroquina redujeron la fluorescencia del anaranjado de acridina en células THP-1 cebadas con vitamina D3 y activadas con LPS 0.1 ng/ml (Tabla 4), indicando una desacidificación o alteración de la integridad lisosómica. El AC fue aproximadamente 50x más potente que la cloroquina para reducir la fluorescencia del anaranjado de acridina.

El tratamiento con AC condujo a una reducción dependiente de la dosis en la despolarización mitocondrial, dando por resultado una acumulación mitocondrial disminuida de dímeros de JC-1 rojos.

La LPS sola (1 ng/ml) no tuvo efecto sobre la integridad mitocondrial pero potenció la despolarización mitocondrial inducida por AC. En contraste la cloroquina tuvo poco efecto directo o no tuvo efecto directo sobre la integridad mitocondrial en concentraciones de hasta 100 μM en ausencia o presencia de LPS.

Tabla 3: Efecto de AC y cloroquina sobre la viabilidad de células después de 5 horas +/- LPS en células THP-1 activadas con vit-D3

Concentración del Compuesto de prueba	conteo de células viables THP-1/pocillo porcentaje de cambio desde 0 horas	
	Sin LPS	1 ng/ml de LPS
	Medio $\pm$ SE	Medio $\pm$ SE
DMSO (Vehículo)	0.00 $\pm$ 2.37	-10.20 $\pm$ 6.47
AC 0.1 μM	-17.46 $\pm$ 2.84	-32.77 $\pm$ 1.98
AC 0.5 μM	-17.01 $\pm$ 2.27	-40.99 $\pm$ 5.01
AC 1.0 μM	-31.20 $\pm$ 2.71	-49.63 $\pm$ 0.96
C.Q. 10.0 μM	-7.34 $\pm$ 0.53	-17.38 $\pm$ 4.44
C.Q. 50.0 μM	-17.11 $\pm$ 2.70	-30.13 $\pm$ 1.23
C.Q. 100.0 μM	-31.44 $\pm$ 1.37	-43.98 $\pm$ 1.73

Tabla 4: Efecto de AC y cloroquina sobre la fluorescencia del anaranjado de acridina después de 5 horas +/- LPS en células THP-1 activadas con vit-D3

Tratamiento	fluorescencia de A.O. FL-3 (MFI) porcentaje de cambio de DMSO sin LPS	
	Sin LPS	1 ng/ml de LPS
	Medio $\pm$ SE	Medio $\pm$ SE
DMSO	0.00 $\pm$ 3.89	-21.06 $\pm$ 0.45
AC 0.1 μ M	-27.64 $\pm$ 9.68	-54.72 $\pm$ 2.74
AC 0.5 μ M	-54.59 $\pm$ 4.05	-68.24 $\pm$ 2.39
AC 1.0 μ M	-69.52 $\pm$ 2.05	-81.11 $\pm$ 2.65
C.Q. 10.0 μ M	-49.37 $\pm$ 6.16	-64.76 $\pm$ 3.01
C.Q. 50.0 μ M	-63.45 $\pm$ 2.36	-72.28 $\pm$ 0.78
C.Q. 100.0 μ M	-91.25 $\pm$ 0.60	-88.28 $\pm$ 1.60

Tabla 5: Efecto de AC y cloroquina sobre la acumulación de JC-1 en mitocondrias después de 5 horas +/- LPS en células THP-1 activadas con vit-D3

Tratamiento	Células JC-1 Red (micondrias funcionales) porcentaje de cambio de DMSO (sin LPS)	
	Sin LPS	1 ng/ml de LPS
	Medio $\pm$ SE	Medio $\pm$ SE
DMSO	0.00 $\pm$ 1.59	-0.33 $\pm$ 0.69
AC 0.1 μ M	1.18 $\pm$ 0.91	-1.66 $\pm$ 0.96
AC 0.5 μ M	-4.39 $\pm$ 1.40	-7.19 $\pm$ 1.52
AC 1.0 μ M	-10.40 $\pm$ 2.08	-16.41 $\pm$ 2.60
C.Q. 10.0 μ M	2.58 $\pm$ 0.81	4.39 $\pm$ 0.81
C.Q. 50.0 μ M	-0.70 $\pm$ 1.24	2.21 $\pm$ 0.63
C.Q. 100.0 μ M	-1.40 $\pm$ 0.67	1.07 $\pm$ 0.39

Conclusión:

El AC exhibe selectividad para inactivar macrófagos activados por LPS contra células no estimuladas. El AC también atenuó la acumulación de anaranjado de acridina en lisosomas, indicando que causó la alteración lisosómica. El AC fue aproximadamente 100 veces más potente que la cloroquina para inactivar macrófagos y aproximadamente 50 veces más potente que la cloroquina para alterar la integridad lisosómica como se midió por medio de la acumulación de anaranjado de acridina.

EJEMPLO C: Examen de compuestos de la invención por la actividad anti-inflamatoria in vitro

Antecedentes: THP-1 es una línea de células de leucemia mieloide aguda (AML) de humano que se puede inducir en una célula similar a macrófago con la vitamina- D3 (vit-D3). En el macrófago, la estimulación con LPS (lipopolisacárido; endotoxina) del receptor de tipo Toll 4 (TLR-4) conduce a la activación de NF- κ B y la secreción de citocinas inflamatorias pero también el cebado de vías de muerte programada a través de RIP y Caspasa 8. El balance de esta red regulatoria compleja es dependiente de cinasas sumamente específicas, enzimas que requieren ATP. La alteración de ya sea el pH citosólico o el nivel de disponibilidad/energía de ATP desacopla esta red de control y los macrófagos pueden alejarse de la producción de citocinas inflamatorias hacia un evento de muerte programada, el cual tiene el efecto neto de limitar el daño inflamatorio.

Se ha mostrado que los compuestos de la invención inactivan rápidamente los macrófagos (dentro de 5 a 6 horas), cuando los macrófagos se han colocado en un estado pro-inflamatorio activado con LPS. Más de 200 compuestos de la invención se examinaron por la actividad anti- inflamatoria en el sistema de THP-1 para evaluar su potencia relativa y actividad in vitro.

Sumario:

La adición de LPS a macrófagos tratados con compuestos dio por resultado la muerte celular aguda/5 horas; esta actividad incrementó de una manera dependiente de la concentración. El tratamiento con compuestos de prueba solos exhibió solo un bajo nivel de citotoxicidad aguda.

La mayoría de los compuestos sometidos a prueba exhibió una capacidad significativa para inactivar las células THP-1 pro-inflamatorias de acuerdo con el mecanismo de acción propuesto que involucra la alteración lisosómica, la cual no es dependiente de la unión a un objetivo proteico específico. De los compuestos sometidos a prueba, siete demostraron actividad más alta que el compuesto de referencia activo AC: CJ, AM, AG, CX, AF, BM y AH.

A la concentración más baja sometida a prueba (0.1 μ M), todos los siete compuestos sometidos a prueba fueron más activos que AC para causar la muerte de células tratadas con LPS. En concentraciones de 0.5 μ M y superiores todos los compuestos, incluyendo AC, alcanzaron un umbral máximo de actividad.

Resultados:

La adición de LPS a macrófagos tratados con compuestos de prueba dio por resultado la muerte celular aguda/5 horas masiva; esta actividad incrementó de una manera dependiente de la concentración (Tabla 6). El tratamiento con los compuestos solos sin activación pro- inflamatoria de los macrófagos con LPS exhibió solo un nivel bajo de citotoxicidad aguda.

A la concentración más baja sometida a prueba (0.1 μ M), siete compuestos fueron más activos que AC en el acondicionamiento de las células para la muerte celular inducida por LPS. En concentraciones de 0.5 μ M y superiores, los ocho compuestos, incluyendo AC, alcanzaron un umbral máximo de actividad.

El Compuesto CX fue el compuesto citotóxico más efectivo en el momento agudo/5 horas, seguido por un grupo de actividad moderada que incluye CJ, AF, AH y BM. AG y AM ejercieron el efecto más bajo sobre el acondicionamiento citoplásmico, aunque aún mayor que aquel mostrado por AC.

Tabla 6: Examen de compuestos: Reducción en el conteo de células THP-1 viables (porcentaje de cambio) desde 0 horas después del tratamiento con los compuestos de prueba durante 5 horas

Compuesto	Compuesto (0.1 μ M)		Compuesto (1.0 μ M)	
	Más LPS	Sin LPS	Más LPS	Sin LPS
	Medio $\pm$ SE	Medio $\pm$ SE	Medio $\pm$ SE	Medio $\pm$ SE
Vehículo	-7.42 $\pm$ 3.07	0.00 $\pm$ 4.71	-7.42 $\pm$ 3.07	0.00 $\pm$ 4.71
AC	-15.14 $\pm$ 2.06	-7.48 $\pm$ 5.82	-44.25 $\pm$ 2.53	-9.60 $\pm$ 1.96
CJ	-30.15 $\pm$ 4.41	-5.53 $\pm$ 3.89	-41.62 $\pm$ 1.80	-6.99 $\pm$ 1.55
AM	-19.80 $\pm$ 1.96	-5.57 $\pm$ 2.67	-44.05 $\pm$ 1.38	-8.47 $\pm$ 3.31
AG	-21.28 $\pm$ 1.52	-6.24 $\pm$ 0.69	-38.58 $\pm$ 0.73	-4.02 $\pm$ 2.83
CX	-38.09 $\pm$ 0.41	-8.00 $\pm$ 1.41	-49.57 $\pm$ 2.44	-9.20 $\pm$ 3.09
AF	-27.32 $\pm$ 4.69	-8.99 $\pm$ 2.00	-44.82 $\pm$ 2.46	-6.02 $\pm$ 2.31
BM	-25.80 $\pm$ 3.26	-3.96 $\pm$ 0.82	-39.17 $\pm$ 2.18	-4.18 $\pm$ 2.46
AH	-26.55 $\pm$ 0.95	-9.66 $\pm$ 1.34	-35.51 $\pm$ 3.90	-7.87 $\pm$ 0.98

EJEMPLO D: Actividad anti-inflamatoria de los compuestos de la invención

Se ha mostrado que los compuestos de la invención inhiben directamente el NF- μ B, dañan los lisosomas ácidos intracelulares lo que conduce a la fuga de protones y la acidificación del citoplasma y también dañan las mitocondrias reduciendo el nivel de energía celular. Estas acciones juntas dan por resultado la muerte celular directa en algunos tipos de células vulnerables, durante un período de aproximadamente 48 horas. Adicionalmente en el macrófago, la acidificación citoplásmica y el agotamiento de energía por parte de los compuestos de la invención ceban a la célula para la inactivación cuando se exponen a bajas concentraciones de LPS, lo que conduce a un evento de muerte celular aguda (5 horas) a través de una combinación de apoptosis impulsada por Caspasa y necrosis impulsada por RIP. Los compuestos de la invención se sometieron a prueba a 0.1 μ M contra AC en el ensayo de muerte celular de THP-1 activada por LPS. Se evaluaron las fases tanto aguda/5 horas como crónica/48 horas de la muerte celular. Los compuestos se examinaron en lotes con DMSO como el control negativo y AC como el control de alta actividad. Los compuestos se sometieron a prueba a la concentración baja de 0.1 μ M con vista hacia la identificación de agentes más potentes que el agente de referencia AC; a concentraciones más altas, por ejemplo 1 μ M, la mayoría de los compuestos de la invención son activos en la inducción de la muerte celular en este ensayo, lo cual hace que la diferenciación de AC sea menos clara que una concentración de fármaco 10 veces más baja.

Resultados/Sumario:

Siete de los compuestos no solo demostraron actividad equivalente al AC en el momento agudo/5 horas (acondicionamiento de célula) sino que también fueron más activos que AC en el momento crónico/48 horas (retención): CJ, AM, AG, CX, AF, BM y AH.

15 compuestos adicionales sometidos a prueba demostraron actividad equivalente al AC en los momentos tanto de 5 horas como de 48 horas: CI, CL, AL, AR, AN, AD, BH, CV, AJ, BD, BU, BK, EW, AK y AE.

Los 187 compuestos restantes exhibieron actividad anti-inflamatoria más baja que el AC a la concentración sometida a prueba de 0.1 μ M. Sin embargo, este examen se condujo a una concentración subóptima para detectar los compuestos más potentes en la colección; la actividad baja a una concentración de 0.1 mM en el contexto de este ensayo aún es consistente con la actividad anti-inflamatoria significativa y potente en comparación con la cloroquina u otros fármacos antimalaria.

Tabla 7 Sumario: Examen de Compuestos: Porcentaje de cambio de células viables después de 5 y 48 horas en el ensayo de muerte de células THP-1 (10 ng/ml de LPS compuesto de prueba 0.1 μ M)

ES 2 790 675 T3

Compuesto	Momento de la muerte celular			
	Aguda/5 horas		Crónica/48 horas	
	Medio	SE	Medio	SE
DMSO	-19.09	6.46	52.22	6.74
AC	-34.96	3.83	27.70	4.12
CH	-23.58	1.41	53.55	7.24
CI	-33.19	2.15	28.46	1.27
CJ	-39.08	0.63	15.44	4.55
CK	-22.60	1.68	42.23	4.37
CL	-33.77	2.31	29.43	0.86
CO	-27.62	2.37	43.95	1.27
AR	-38.07	4.48	28.75	5.34
AN	-38.87	4.25	31.66	1.43
AD	-43.47	4.88	26.01	3.24
CX	-39.48	1.53	8.50	4.04
BH	-44.02	2.43	34.77	8.01
CV	-39.94	1.23	23.02	5.00
AZ	-24.00	1.47	50.12	1.11
CW	-26.47	0.71	43.71	2.34
DA	-25.97	2.71	43.55	6.40
DB	-25.73	0.25	20.47	3.28

BA	-20.15	1.07	41.79	6.41
CY	-29.18	1.70	47.86	2.06
CZ	-29.41	1.34	53.70	1.63
CP	-21.87	1.68	49.81	4.04
CR	-24.54	2.32	40.02	10.49
BG	-26.46	3.81	38.39	10.97

Tabla 8 Sumario: Examen de Compuestos: Porcentaje de cambio de células viables después de 5 y 48 horas en el ensayo de muerte de células THP-1 (10 ng/ml de LPS compuesto de prueba 0.1 μ M)

Compuesto	Momento de la muerte celular			
	Aguda/5 horas		Crónica/48 horas	
	Medio	SE	Medio	SE
DMSO	-15.79	2.35	81.91	10.05
AC	-30.98	2.63	38.84	7.90
CS	-15.04	2.29	66.27	4.64
BT	-15.61	1.14	66.98	2.63
DW	-23.38	1.66	73.97	0.81
DX	-13.66	2.36	59.95	3.73
DZ	-12.39	0.38	73.5	1.3
EA	-30.40	2.34	73.48	17.34
EG	-30.80	2.11	60.59	8.29
ED	-29.12	1.27	81.40	4.16
DC	-30.73	2.07	87.66	9.59

DI	-32.79	1.21	82.24	3.39
DK	-31.72	1.43	73.60	7.17
DL	-35.64	1.88	61.01	4.54
DN	-29.63	2.37	77.15	7.16
DS	-14.93	2.00	56.67	7.09
AF	-33.78	3.20	13.79	3.87
BK	-30.96	3.05	43.69	3.12
CG	-24.24	4.35	54.66	1.13
BM	-39.97	2.41	29.97	2.15
BN	-17.24	0.92	60.91	2.81
AE	-37.73	3.86	4.11	2.24
AB	-20.14	0.71	56.56	5.96

Tabla 9 Sumario: Examen de Compuestos: Porcentaje de cambio de células viables después de 5 y 48 horas en el ensayo de muerte de células THP-1 (10 ng/ml de LPS compuesto de prueba 0.1 μ M)

Compuesto	Momento de la muerte celular			
	Aguda/5 horas		Crónica/48 horas	
	Medio	SE	Medio	SE
DMSO	-23.30	0.40	35.66	3.27
AC	-34.70	1.94	14.24	1.47
AL	-36.59	2.17	19.14	4.63
EI	-16.40	1.18	39.53	5.09
BE	-27.08	2.45	33.86	1.63

BF	-31.22	2.14	31.64	4.04
BG	-24.51	2.07	31.07	8.11
BJ	-22.42	4.07	18.03	3.64
BI	-17.04	2.14	27.30	8.06
CT	-15.13	3.87	34.36	2.98
CU	-14.30	1.56	41.84	3.25
AI	-22.65	2.45	28.60	12.70
DY	-15.92	2.80	45.25	2.74
EE	-17.77	1.15	24.32	3.49
EB	-19.41	4.94	35.89	2.24
EC	-13.74	0.73	47.40	8.60

Tabla 10 Sumario: Examen de Compuestos: Porcentaje de cambio de células viables después de 5 y 48 horas en el ensayo de muerte de células THP-1 (10 ng/ml de LPS compuesto de prueba 0.1 μ M)

Compuesto	Momento de la muerte celular			
	Aguda/5 horas		Crónica/48 horas	
	Medio	SE	Medio	SE
DMSO	-15.51	0.95	28.09	5.15
AC	-28.61	0.31	11.13	3.65
AO	-18.86	0.91	25.19	0.81
DP	-10.67	2.78	42.36	6.73
AP	-8.73	2.99	37.38	8.16
DD	-22.24	4.26	44.34	4.25

DE	-16.91	3.02	25.65	6.11
DF	-14.22	3.09	39.26	1.86
DJ	-13.11	1.57	22.32	6.35
DM	-13.85	3.09	34.67	10.04
DO	-16.45	3.36	36.46	8.92
DR	-30.11	7.00	27.12	5.64
DQ	-14.50	6.72	32.31	4.28
BU	-30.95	2.44	18.10	2.50
DV	-15.76	0.16	24.69	2.29
BL	-14.15	1.42	32.33	5.20
DT	-15.01	3.02	16.12	2.95
DU	-19.46	3.16	17.10	2.36
FR	-7.33	2.48	15.96	2.96
AV	-12.93	2.26	38.76	3.70
AX	-12.47	1.73	18.20	4.10

Tabla 11 Sumario: Examen de Compuestos: Porcentaje de cambio de células viables después de 5 y 48 horas en el ensayo de muerte de células THP-1 (10 ng/ml de LPS compuesto de prueba 0.1 µM)

Compuesto	Momento de la muerte celular			
	Aguda/5 horas		Crónica/48 horas	
	Medio	SE	Medio	SE
DMSO	-19.10	0.94	-4.46	1.11
AC	-28.75	2.33	-23.17	2.92

BR	-16.15	2.85	-5.72	1.19
CM	-30.79	4.75	-6.80	3.16
BB	-19.89	2.07	0.65	3.12
BC	-18.89	1.94	6.40	11.50
BD	-28.12	0.36	-17.21	4.61
BS	-17.29	1.13	-6.51	2.77

Tabla 12 Sumario: Examen de Compuestos: Porcentaje de cambio de células viables después de 5 y 48 horas en el ensayo de muerte de células THP-1 (10 ng/ml de LPS compuesto de prueba 0.1 μ M)

Compuesto	Momento de la muerte celular			
	Aguda/5 horas		Crónica/48 horas	
	Medio	SE	Medio	SE
DMSO	-38.16	2.40	-9.13	2.21
AC	-46.72	3.21	-24.59	1.48
FD	-34.27	2.34	-3.68	4.14
FB	-43.02	2.59	-10.18	3.14
FC	-34.17	7.15	-20.85	1.63
FH	-29.93	1.60	-5.12	4.01
FF	-25.50	0.78	-4.74	0.92
FE	-28.83	3.01	-11.23	1.97
FY	-35.57	2.74	-1.84	3.24
BP	-26.04	1.33	-3.39	7.15
FG	-24.92	3.17	1.15	3.75
FZ	-23.87	1.56	-5.31	3.01

ES 2 790 675 T3

Tabla 13 Sumario: Examen de Compuestos: Porcentaje de cambio de células viables después de 5 y 48 horas en el ensayo de muerte de células THP-1 (10 ng/ml de LPS compuesto de prueba 0.1 μ M)

Compuesto	Momento de la muerte celular			
	Aguda/5 horas		Crónica/48 horas	
	Medio	SE	Medio	SE
DMSO	-24.88	2.82	26.90	5.17
AC	-36.91	0.49	-9.22	3.97
GA	-22.33	1.00	16.51	4.55
FI	-23.79	2.33	12.70	1.85
GB	-25.77	0.93	19.29	4.19
CD	-28.27	0.57	7.55	2.55
CE	-30.76	3.40	4.71	2.96
BQ	-23.07	1.07	13.70	1.17
FJ	-31.23	2.21	27.44	2.43
FK	-27.64	1.45	16.57	2.59
GC	-27.62	3.64	19.30	7.07
CF	-26.02	1.80	27.26	3.66
FO	-20.14	1.51	20.18	2.47
FP	-29.59	2.59	30.44	4.50
FQ	-31.29	0.86	25.62	3.30
AU	-29.50	3.48	16.86	3.41
FV	-31.34	0.29	17.51	2.28
EK	-22.83	2.09	15.50	2.40

Tabla 14 Sumario: Examen de Compuestos: Porcentaje de cambio de células viables después de 5 y 48 horas en el ensayo de muerte de células THP-1 (10 ng/ml de LPS compuesto de prueba 0.1 μ M)

Compuesto	Momento de la muerte celular			
	Aguda/5 horas		Crónica/48 horas	
	Medio	SE	Medio	SE
DMSO	-40.83	3.04	9.11	9.96
AC	-43.44	2.32	-16.35	2.21
EL	-32.95	1.57	-3.09	6.02
FS	-28.46	1.15	-0.47	2.36
EM	-35.35	1.22	-1.83	3.18
FT	-27.22	1.21	3.59	3.14
FU	-30.02	1.79	-2.75	1.97
CB	-34.76	1.69	10.62	5.40
CC	-31.14	1.04	-1.09	0.38
FW	-34.49	1.96	1.27	3.15
FX	-31.28	2.66	-3.62	2.06
AS	-32.02	3.71	3.86	1.52
EN	-27.16	2.48	6.64	2.20
AY	-36.14	1.27	7.71	4.95
CN	-32.16	2.34	3.70	2.76
FN	-27.54	2.71	3.54	4.49
FM	-46.22	2.64	9.74	2.98

Tabla 15 Sumario: Examen de Compuestos: Porcentaje de cambio de células viables después de 5 y 48 horas en el ensayo de muerte de células THP-1 (10 ng/ml de LPS compuesto de prueba 0.1 μ M)

Compuesto	Momento de la muerte celular			
	Aguda/5 horas		Crónica/48 horas	
	Medio	SE	Medio	SE
DMSO	-28.93	2.75	40.68	6.03
AC	-41.20	2.33	16.40	3.98
DG	-25.02	0.28	37.90	7.88
DH	-27.53	1.35	50.89	5.57
AQ	-26.78	1.89	24.71	1.45
BV	-27.24	2.50	42.14	2.90
BW	-34.15	0.75	36.08	4.32
BX	-34.84	1.60	25.10	6.23
EH	-29.46	3.65	32.85	4.45
BY	-29.40	1.20	39.64	5.24
BZ	-27.55	2.27	30.72	2.28
AT	-32.45	1.49	30.34	2.30
BO	-32.29	1.45	28.35	4.70
FL	-30.26	2.85	38.59	1.87

EJEMPLO E: Propiedades anti-inflamatorias del Compuesto AC en un modelo de inflamación de la piel

Objetivo: Evaluar las propiedades anti- inflamatorias de los compuestos de la invención en un modelo de ratón de inflamación crónica de la piel inducida por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA). Los ésteres de forbol aplicados por la ruta tópica tal como TPA inducen la inflamación de la piel que implica edema, infiltración de macrófagos y células T e hiperplasia epidérmica (Alford y colaboradores, 1992) y este sistema ha sido utilizado como un modelo animal para dermatitis, que imita aspectos de los trastornos inflamatorios de la piel de humanos. El TPA también se conoce como un promotor de tumores, de modo que los agentes que inhiben las acciones hiperproliferativas o angiogénicas del TPA pueden inhibir la promoción de tumores.

Métodos

Formulaciones de fármacos: El Compuesto AC se disolvió en miristato de isopropilo:propilenglicol (1:1) + DMSO al 0.9% a las concentraciones indicadas. El TPA se disolvió en acetona:agua (99:1). La dexametasona (0.06%) se disolvió en solución salina normal.

Ratones: Los ratones hembra HSD:ICR(CD-1R) de 8-10 semanas de edad se utilizaron en este experimento.

Diseño Experimental: Los ratones se colocaron en seis grupos de 10 ratones cada uno. 20 µL de TPA al 0.01% se administraron a cada oreja en los días 0, 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15, 18, 20 y 22. 20 µL de AC en varias concentraciones o 20 µL de solución de dexametasona se aplicaron a las orejas diariamente comenzando en el día 7, después de que se establecieron los cambios inflamatorios en el espesor de las orejas. El espesor de las orejas se midió con calibradores cada tres días.

Resultados

El tratamiento con el Compuesto AC previno el engrosamiento inflamatorio de las orejas de los ratones tratados con TPA. La histología indicó que tanto el edema inducido por TPA como la hiperplasia epidérmica fueron reducidos por AC, como fue la angiogénesis. La potencia de AC fue comparable a aquella de la dexametasona, con actividad significativa observada al nivel más bajo de 12.5 microgramos de AC por oreja al día.

Tabla 16. Espesor de las orejas de los ratones tratados con vehículo y compuesto: día 22

Tratamiento	Espesor de la oreja (mm)
Vehículo	0.646 ± 0.1161
Dexametasona, 0.05 mg/oreja	0.301 ± 0.0722
AC, 0.0125 mg/oreja	0.362 ± 0.0394
AC, 0.025 mg/oreja	0.390 ± 0.0319
AC, 0.05 mg/oreja	0.391 ± 0.0334
AC, 0.075 mg/oreja	0.395 ± 0.0438

Referencia

Alford JG, Stanley PL, Todderud G, Tramposch KM. (1992) Temporal infiltration of leukocyte subsets into mouse skin inflamed with phorbol ester. Agents Actions. 37(3-4):260-7.

EJEMPLO F: Efectos anti-inflamatorios de los compuestos de la invención sobre la dermatitis psoriasiforme en ratones

El imiquimod tópico (IMQ), un agonista de receptores tipo Toll, ha sido establecido como un modelo de enfermedades inflamatorias de la piel que incluyen psoriasis y dermatitis atópica. Los cambios inflamatorios dérmicos y la expresión de genes en ratones tratados con imiquimod tópico imitan la psoriasis y dermatitis humanas (van der Fits y colaboradores, 2009; Swindell y colaboradores, 2011). El efecto de un conjunto de los compuestos de la invención se sometió a prueba en un modelo de ratón de dermatitis inducida por imiquimod, con tacrolimus y dexametasona tópicos como comparadores para evaluar la seguridad y eficacia en relación con agentes estándar utilizados para tratar la dermatitis en humanos.

Los compuestos que se sometieron a prueba por la actividad anti-inflamatoria se disolvieron individualmente en etanol a una concentración de 0.6% y luego se mezclaron con 9 volúmenes de petrolato (fundido en un baño de agua caliente a 50°C), produciendo ungüentos que contenían 0.06% de fármaco activo. El ungüento de dexametasona se preparó similarmente, aunque a una concentración final de 0.03%, debido a que 0.06% de dexametasona aplicada por la ruta tópica en experimentos preliminares había causado una pérdida significativa de peso debido a la absorción sistémica. El ungüento comercial de tacrolimus al 0.1% (ProTopic^{MR}; Novartis) también se utilizó como un comparador activo. El petrolato que contenía etanol al 10% se utilizó como un tratamiento de control.

Los ratones hembra Balb/C (8 semanas de edad) se aleatorizaron y se dividieron en grupos de 5 animales cada uno. Se fijaron collares de polietileno a los ratones para impedir que se rascaran fácilmente sus orejas.

Se aplicó imiquimod al 5% a ambas orejas de cada ratón (20 microlitros por oreja) diariamente durante 5 días y luego en días alternos por la duración completa del estudio. Los cambios inflamatorios, que incluían una duplicación del espesor de las orejas fueron aparentes en el día 5. El en día 7 después del inicio de la aplicación de imiquimod, se inició el

tratamiento con agentes tópicos. Ambas orejas de cada ratón se trataron con los ungüentos de prueba, con un compuesto por ratón.

Las valoraciones de espesor de las orejas y PASI (Índice de Área y Gravedad de Psoriasis, un sistema estándar de registro de psoriasis) se registraron dos veces a la semana por todo el estudio. El registro de PASI comprende la suma de evaluaciones de hinchamiento, eritema y descamación en escalas de 0 a 4; el registro máximo de PASI es 12 y el mínimo, en piel no afectada es 0).

Resultados

El tratamiento con imiquimod dio por resultado cambios inflamatorios significativos, que incluían un incremento en el espesor de las orejas y un cambio en los registros de PASI; las orejas de control alcanzaron el valor máximo posible en el sistema de registro de PASI, con engrosamiento, eritema y descamación graves. Los compuestos de la invención, aplicados por la ruta tópica en una base de ungüento, redujeron el daño de inflamación inducido por imiquimod a las orejas de los ratones, como se evaluó por medio de mediciones con calibrador del espesor y registro de PASI de la apariencia. Los fármacos comparadores tacrolimus y dexametasona también redujeron el espesor de las orejas y los registros de PASI. Notablemente, la AF fue superior a la forma clínica comercial de tacrolimus al 0.1% tópico (ungüento Protopic^{MR}) en la reducción del engrosamiento de las orejas y registro de PASI. La actividad anti-inflamatoria de la dexametasona estuvo acompañada por una pérdida significativa de peso corporal, lo que indica toxicidad sistémica debida a la absorción de dexametasona. Ni los compuestos de la invención ni el tacrolimus afectaron el peso corporal. Además de la inducción de inflamación de las orejas la transferencia de imiquimod de las orejas a los cueros cabelludos de ratones dio por resultado pérdida de cabello y dermatitis psoriasiforme en la cabeza, desde entre las orejas, hacia adelante a la nariz. En los ratones tratados con dexametasona, esta área permaneció sin cabello después del tratamiento al final del experimento; en contraste, el crecimiento de cabello se mantuvo en esta área durante el tratamiento diario con AF, lo que indica que la AF inhibió la inflamación patológica sin deteriorar también el mantenimiento de tejido normal. Un efecto colateral conocido del tratamiento con dexametasona y otros corticosteroides tópicos es el adelgazamiento y debilitamiento de las áreas tratadas; la falta de crecimiento de nuevo de cabello puede reflejar el problema clínico de la atrofia de la piel conocido como un efecto colateral de la dexametasona tópica. La AF fue igualmente efectiva a concentraciones de 0.06% y 0.6% en la base de ungüento, lo que indica una ventana terapéutica amplia. Todos los compuestos de la invención sometidos a prueba redujeron los cambios inducidos por IMQ en el espesor de las orejas, demostrando de esta manera su actividad anti-inflamatoria in vivo.

Tabla 17: Espesor de las orejas en ratones con dermatitis inducida por imiquimod

Tratamiento	Medio $\pm$ SEM
No tratado (sin IMQ)	0.220 $\pm$ 0.004
Control	1.355 $\pm$ 0.004
AF 0.06%	0.355 $\pm$ 0.005 *
AF 0.6%	0.390 $\pm$ 0.008 *
AC	0.501 $\pm$ 0.030 *
BM	0.577 $\pm$ 0.019 *
EF	0.613 $\pm$ 0.010 *
DD	0.589 $\pm$ 0.018 *
DU	0.607 $\pm$ 0.027 *
DE	0.593 $\pm$ 0.016*
AE	0.846 $\pm$ 0.023 *
Dexametasona	0.305 $\pm$ 0.111 *
Tacrolimus 0.1%	0.428 $\pm$ 0.007 *
*=menor que el espesor de la oreja de control, p<0.05	

Tabla 18: Registros de PASI en ratones con dermatitis psoriasiforme inducida por imiquimod

Tratamiento	Medio $\pm$ SEM
No tratado (sin IMQ)	0.000 $\pm$ 0.000
Control	12.000 $\pm$ 0.000
AF 0.06%	3.575 $\pm$ 0.158 *
AF 0.6%	4.875 $\pm$ 0.155 *
AC	7.150 $\pm$ 0.221 *
BM	9.250 $\pm$ 0.183 *
EF	7.275 $\pm$ 0.199 *
DD	7.450 $\pm$ 0.322*
DU	7.975 $\pm$ 0.621 *
DE	7.250 $\pm$ 0.183 *
AE	11.550 $\pm$ 0.281
Dexametasona	4.525 $\pm$ 0.375 *
Tacrolimus 0.1%	6.075 $\pm$ 0.0990 *
*=menor que el registro de PASI de control, p<0.05	

Tabla 19: Pesos corporales de ratones con dermatitis psoriasiforme inducida por imiquimod

Tratamiento	Peso Corporal (medio $\pm$ SEM)		
	Inicial (g)	Final (g)	D BW (g)
Control	21.2 $\pm$ 0.8	21.9 $\pm$ 0.7	+ 0.7
AF 0.06%	20.5 $\pm$ 0.8	20.9 $\pm$ 0.6	+ 0.4
AF 0.6%	20.8 $\pm$ 0.6	20.4 $\pm$ 0.6	-0.4
AC	21.1 $\pm$ 0.7	21.3 $\pm$ 0.6	+ 0.2
BM	20.8 $\pm$ 0.7	20.9 $\pm$ 0.6	+ 0.1
EF	21.5 $\pm$ 0.6	21.3 $\pm$ 0.2	-0.2
DD	20.9 $\pm$ 0.8	20.7 $\pm$ 0.6	-0.2
DU	20.4 $\pm$ 0.7	20.9 $\pm$ 0.5	+ 0.5
DE	20.6 $\pm$ 0.5	20.5 $\pm$ 0.5	-0.1
AE	20.9 $\pm$ 0.5	21.3 $\pm$ 0.4	+ 0.4
Dexametasona	20.5 $\pm$ 0.6	18.1 $\pm$ 0.5 *	-2.4*
Tacrolimus 0.1%	20.9 $\pm$ 0.7	20.4 $\pm$ 0.6	-0.5
* Menor que el peso corporal inicial, P<0.02			

Referencias

Swindell WR, Johnston A, Carbajal S, Han G, Wohn C, Lu J, Xing X, Nair RP, Voorhees JJ, Elder JT, Wang XJ, Sano S, Prens EP, DiGiovanni J, Pittelkow MR, Ward NL, Gudjonsson JE. (2011) Genome-wide expression profiling of five mouse models identifies similarities and differences with human psoriasis. *PLoS One*. 6(4):e18266

van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, Cornelissen F, Mus AM, Florencia E, Prens EP, Lubberts E. (2009) Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*. 182(9):5836-45

Ejemplo G: Efectos de los compuestos de la invención en un modelo de ratón de esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune mediada que implica la destrucción por parte del sistema inmune de capas de mielina que rodean los axones de neurona en el cerebro. Un modelo animal establecido para esta enfermedad es la Encefalitis Autoinmune Experimental (EAE), inducida por medio de la inmunización de ratones con proteínas o péptidos que inducen una respuesta inmune a proteínas específicas para mielina.

En este experimento, la EAE se indujo por medio de la inmunización de ratones con un péptido de proteína proteolipídica (PLP, por sus siglas en inglés), un objetivo antigénico conocido en la MS. Varios compuestos de la invención se administraron por la ruta oral para evaluar su efecto sobre el curso de la EAE, con una evaluación cuantitativa de síntomas de la enfermedad como criterio de valoración. La linomida, un inmunomodulador de moléculas pequeñas con actividad conocida en modelos de EAE se utilizó como fármaco comparador.

Materiales y Métodos

41 ratones recibieron inyecciones subcutáneas de 90 µg de PLP139-151 en 200 µL de PBS en el Día 0.

La PLP se preparó en adyuvante incompleto de Freund (IFA, por sus siglas en inglés) al mezclar 10 mL de IFA con 40 mg de H37Ra de *M. tuberculosis* (concentración final *M. tuberculosis* 4 mg/mL). La mezcla resultante es adyuvante completo de Freund (CFA, por sus siglas en inglés).

Para la inyección, una emulsión de PLP139-151 y CFA se preparó al mezclar 1 mL de solución madre con 1 mL de CFA mientras se remolineaba durante 15 minutos para formar una emulsión.

Los ratones recibieron un vehículo o un compuesto de prueba (60 µmol/kg; suspendido en hidroxipropilmetilcelulosa acuosa al 1%) por medio de la alimentación forzada oral, tres veces a la semana durante 2 semanas seguido por un tratamiento una vez al día durante 4 semanas adicionales, comenzando en el Día 14. Los frascuiteros con vehículo y con compuestos se codificaron por medio de letras (A-E) con el propósito de obtener lecturas ciegas de gravedad de la enfermedad.

Grupo	1 (n=7)	Vehículo
Grupo	2 (n=6):	AZ
Grupo	3 (n=7):	CZ
Grupo	4 (n=7):	CP
Grupo	5 (n=7):	CQ
Grupo	6 (n=7)	Linomida

Los ratones se supervisaron cada día alterno por el desarrollo de síntomas clínicos de acuerdo con el sistema de graduación posterior.

Sistema de Graduación para la Evaluación Clínica de EAE

5	Registro	signos clínicos
	0	ratón normal, sin signos de enfermedad
10	1	Cola flácida ^a y debilidad de las extremidades posteriores ^b , pero no ambas
	2	Cola flácida ^a y debilidad de las extremidades posteriores ^b
15	3	Parálisis parcial de las extremidades posteriores ^c
	4	Parálisis completa de las extremidades posteriores ^d
20	5	Estado moribundo; muerte por EAE; sacrificio por razones humanitarias
25	^a Cola flácida: flacidez completa de la cola y ausencia de ensortijamiento en la punta de la cola cuando el ratón es levantado. ^b Debilidad de las extremidades posteriores: observada como un modo de andar contoneado, el signo objetivo es que, en la caminata, las extremidades posteriores del ratón caen a través de las partes superiores de la jaula de alambre. ^c Parálisis parcial de las extremidades posteriores: el ratón ya no puede utilizar las extremidades posteriores para mantener la postura del lomo bajo o caminar pero aún puede mover una o ambas extremidades en algún grado. ^d Parálisis completa de las extremidades posteriores: pérdida total de movimiento en las extremidades posteriores; el ratón se arrastra solo sobre sus extremidades anteriores. A los ratones en esta etapa se les proporciona alimento en el piso de la jaula, tubos sorbedores largos e inyecciones subcutáneas diarias de solución salina para impedir la muerte por deshidratación.	
30		

35 Resultados:

Los ratones en todos los grupos estuvieron exhibiendo síntomas leves comparables de la enfermedad EAE en el día 14 después de la inyección de PLP, momento en el cual se inició el tratamiento oral con los agentes de prueba. En la terminación del estudio, en el Día 46, los ratones tratados con Vehículo exhibieron registros más graves de síntomas de la enfermedad que los grupos de tratamiento. Los compuestos de la invención exhibieron una actividad protectora comparable al compuesto de control positivo linomida.

Tabla 20

45	Tratamiento	Registro de EAE en el Día 14 (Antes del Tratamiento)	Registro de EAE en el Día 46
50	Vehículo	0.71 ± 0.18	3.57 ± 0.48
	Linomida	0.93 ± 0.19	2.29 ± 0.48
55	AZ	0.83 ± 0.41	2.50 ± 0.29
	CZ	1.00 ± 0.00	2.29 ± 0.20
60	CP	0.86 ± 0.14	1.86 ± 0.34

65

Ejemplos antifúngicos y antiparasitarios

EJEMPLO H: Actividad Anti-Candida de los Compuestos de la Invención

5	<u>Reactivos</u>	<u>Fabricante/# de Catálogo</u>	<u># de Lote</u>
	Candida albicans cepa 3153	ATCC 28367	61794
10	Caldo YPD	KD Medical YLF-3260	032111-03
	Agar de Dextrosa Sabouraud	KD Medical #YPL-1050	C21-03
15	PBS Estéril, pH 7.4	Quality Biological Inc; #114-058-131	
	DMSO	Sigma; # de cat. D2650	

20 Visión General del Experimento:

Una colonia individual de *Candida Albicans* se desarrolló en 50 ml de caldo YPD durante toda la noche (19 horas). Las células se lavaron con PBS y 3.5×10^4 CFU/ml de *C. Albicans* (144 µl/pocillo) en medio YPD se colocaron en placas de 96 pocillos. Los compuestos de prueba entonces se agregaron a cada pocillo con una concentración que variaba de 5 a 40 µM como concentraciones finales. Las placas se incubaron a 30°C durante toda la noche (24 horas) y la OD a 600 nm se leyó al final de la incubación como un índice de la densidad de células de levadura.

Resultados:

30 La mayoría de los compuestos sometidos a prueba mostró inhibición del crecimiento de Candida. Con base en las curvas de inhibición, los valores IC₅₀ (50% de inhibición del crecimiento fúngico) y MIC (99% de inhibición del crecimiento fúngico) de los compuestos se calcularon utilizando XLfit y se listaron en la siguiente tabla. Los compuestos con actividad antifúngica más alta tienen los valores numéricos más bajos.

35 Tabla 21: Valor de 50% de inhibición (IC₅₀) y Concentración inhibitoria máxima (MIC)

Compuesto	IC ₅₀ (uM)	MIC (uM)	Compuesto inactivo
AL	7.08	20.07	BR
AM	6.52	16.17	BS
45 AG	8.92	16.01	BU
AR	46.06	69.76	CB
50 BH	18.05	30.12	CC
AZ	10.40	21.10	AY
55 BE	12.19	29.70	CD
BF	14.19	26.95	CE
60 BG	11.47	20.86	CF
BJ	13.32	23.48	CG

ES 2 790 675 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

BI	17.48	27.76	BN
BA	34.64	96.74	BV
BB	50.92	99.69	BW
BC	45.71	107.71	BX
AJ	43.18	113.41	BY
BD	37.45	133.84	BZ
AI	18.29	56.38	
AO	34.70	84.94	
AP	25.03	41.95	
AA	10.97	27.31	
AC	45.71	107.71	
AF	45.50	74.16	
BK	11.17	19.03	
BL	33.51	44.80	
AU	16.28	30.95	
AS	15.34	37.79	
AV	13.42	19.82	
AW	13.30	24.81	
AX	11.19	26.63	
AT	14.50	51.21	
BO	19.01	42.47	
BP	28.75	90.56	
BQ	51.70	*	
AK	10.71	*	
BM	20.23	44.47	

AE	7.82	*	
AH	5.24	15.41	
AB	10.98	33.00	
AQ	41.20	*	
*El valor de MIC no se puede calcular para estos compuestos debido a puntos de datos insuficientes.			

Procedimiento:

Parte I: Preparación de las Células de *Candida albicans*

1. Un día antes de la preparación del inóculo, elegir una colonia individual de la cepa de *Candida albicans* 3153 (# de lote 61794) de la placa de Agar de Dextrosa Sabouraud utilizando el bucle de inóculo e inocular en un matraz de 250 mL que contiene 50 ml de medio de crecimiento YPD.
 2. Incubar a 30°C con agitación a 150 rpm durante por lo menos 18 horas con tapa aflojada para permitir que el aire entre y facilitar el crecimiento.
 3. Examinar una alícuota del cultivo bajo un microscopio por la morfología de células de *Candida* y la falta de contaminación bacteriana; >95% de células de *Candida* deben ser blastoconidias.
 4. Transferir 25 ml del cultivo durante toda la noche en un tubo de centrifuga desechable de plástico de 50 ml y centrifugar a 1000 Xg durante 20 minutos.
 5. Desechar el sobrenadante y lavar la pelotilla con 4 ml de PBS en tres ocasiones. Remolinear y centrifugar, 1000 xg durante 10 minutos.
 6. Después del tercer lavado, suministrar la pelotilla con 2 ml de PBS y remolinear.
 7. Hacer tres diluciones en serie 1:10 en PBS estéril (10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3}) a partir de la suspensión de células de 2 ml utilizando tubos de cultivo de 15 ml. El volumen final en cada tubo es 5 ml.
 8. Contar el número de células en la suspensión de células del tubo de dilución 10^{-3} en el hemocitómetro. Para calcular la concentración de células por ml:
 Número promedio de células en un cuadro grande x factor de dilución x 10^4
 10^4 = factor de conversión para convertir 10^{-4} ml a 1 ml
- El número de células en una dilución de 50 veces de 10^{-3} fue: 14×10^4 CFU/ml
9. Hacer una dilución 1:4 en medio YPD a partir de la dilución de 50 veces de la suspensión de 10^{-3} células para someter a prueba los compuestos. La concentración final de células de *C. albicans* para la prueba: 3.5×10^4 CFU/ml
 10. Colocar 144 µl/pocillo de la dilución anterior de células en placas de 96 pocillos.

Parte II: Prueba de Inhibición del Crecimiento de *C. Albicans* con los Compuestos

1. A partir de soluciones madre de DMSO 10 mM, hacer diluciones en serie de los compuestos a soluciones 0.13, 0.25, 0.40, 0.55, 0.75 y 1.0 mM
2. Agregar 6 µl de cada una de las soluciones de compuesto diluidas por pocillo en duplicados. Las concentraciones finales fueron 0, 5, 10, 16, 22, 30 y 40 micromolar.
3. Incubar todas las placas a 30°C durante toda la noche (-24 horas).
4. Leer la absorbancia a OD600 para cada placa.
6. Calcular el % de inhibición de cada compuesto contra la célula tratada con DMSO.

EJEMPLO I: Evaluación de la Actividad de los Compuestos contra *Saccharomyces cerevisiae*

Reactivos	Fabricante/# de Catálogo	# de Lote
Levadura de Baker	Red Star	032111-03
Caldo YPD	KD Medical YLF-3260	C21-03
Agar de Dextrosa Sabouraud	KD Medical #YPL-1050	
PBS Estéril, pH 7.4	Quality Biological Inc; #114-058-131	

Visión General del Experimento:

Un cultivo durante toda la noche de *S. cerevisiae* se diluyó en caldo YPD a una concentración de 40,000/ml y 150 µl/pocillo se colocaron en placas de 96 pocillos. Los compuestos luego se agregaron a cada pocillo con una concentración que variaba de 4 a 50 µM como concentración final. Las placas se inocularon a 30°C durante toda la noche con agitación a 220 rpm y la absorbancia a 600 nm se leyó después de la incubación durante 18 horas.

Resultados:

Entre todos los compuestos de efecto contra *S. cerevisiae*, los compuestos AL, BG y AW fueron los más efectivos. El compuesto AI generó un valor IC₅₀ más bajo a partir del cálculo XLfit, aunque no pudo alcanzar cerca de 100% de aniquilación a una concentración alta como otros compuestos. La cloroquina (C.Q.) no mostró ninguna inhibición del crecimiento de levadura a 50 µM. A continuación se listan los valores IC₅₀ (50% de inhibición del crecimiento fúngico) y MIC (99% de inhibición del crecimiento fúngico) de los compuestos (calculados utilizando XLfit) con base en las curvas de inhibición.

Tabla 22: Valores de 50% de Inhibición Anti-*S. cerevisiae*(IC50) y Concentración Inhibitoria Máxima (MIC)

Compuesto	IC50, uM	MIC, uM	Compuesto inactivo
AL	9.67	10.48	BA
AM	13.41	18.88	BT
AG	19.39	24.35	AC
AN	19.11	24.26	CA
AZ	18.63	24.07	CB
BE	19.23	24.13	Cloroquina
BF	20.82	32.04	
BG	9.88	11.84	
BJ	21.44	37.80	
BI	28.58	47.08	
AI	6.31	*	
AP	26.29	46.47	
AC	27.73	47.67	
BK	21.40	29.38	
AU	18.03	24.26	
AS	38.47	48.91	
AV	19.65	19.76	
AW	9.73	10.24	
AX	19.61	19.92	
AY	16.86	21.88	
BP	35.56	50.81	

AK	23.47	*	
BM	30.57	50.45	
BV	12.35	25.01	
C12-Im	15.21	29.04	
*El valor ded MIC no se puede calcular para estos compuestos debido a puntos de datos insuficientes.			

Procedimiento:

Parte I: Preparación de Células de Levadura

1. Un día antes de la preparación del inóculo, elegir una colonia individual de *S. cerevisiae* de la placa de Agar de Dextrosa Sabouraud utilizando el bucle de inóculo e inocular en un tubo de 50 ml que contiene 10 ml de medio de crecimiento YPD
2. Incubar a 30°C con agitación a 220 rpm durante 24 horas con la tapa aflojada para permitir que el aire entre y facilitar el crecimiento.
3. Examinar una alícuota del cultivo bajo un microscopio por la morfología de las células de levadura y la falta de contaminación bacteriana.
4. Diluir el cultivo durante toda la noche con medio YPD a una dilución 1:30 (de 70 µl a 2.1 ml) y contar el número de células como 4,230,000/ml.
5. Mezclar 620 µl de una dilución 1:30 y 64.4 ml de YPD para hacer una concentración final de 40,000/ml células.
6. Colocar 144 µl/pocillo en cuatro placas de 96 pocillos.

Parte II: Prueba de Inhibición del Crecimiento de Levadura

1. A partir de soluciones madre de DMSO 10 mM, hacer diluciones en serie de los compuestos a soluciones 0.1, 0.2, 0.3, 0.63 y 1.25 mM
2. Agregar 6 µl de cada una de las soluciones de compuesto diluidas por pocillo en duplicados. Las concentraciones finales fueron 0, 4, 8, 12, 25 y 50 micromolar.
3. Incubar todas las placas a 30°C durante toda la noche (-18 horas) con agitación a 220 rpm.
4. Leer la absorbancia a OD600 para cada placa en un lector de placas Spectra Max Plus^{MR}.
5. Calcular el % de inhibición de cada compuesto contra la célula tratada con DMSO y representargráficamente.

EJEMPLO J: Actividad Anti-Trichophyton de los Compuestos de la Invención

Tricophyton rubrum es uno de los hongos principales que son responsables de infecciones de las uñas de los pies resistentes al tratamiento, persistentes.

Reactivos	Fabricante/# de Catálogo	# de Lote
Tricofiton rubrum	ACTT, MAY-4438	59404737
PDB (caldo de dextrosa de papa)	VWR 61000-102	0000130316
PDA (agar de dextrosa de papa)	VWR 90008-416	2214381
PBS Estéril, pH 7.4	Quality Biological Inc; #114-058-1311	
DMSO	Sigma; # de cat. D2650	
Placa Transwell	VWR 29442-120	04709006
(Costar 3422, 24 pocillos con 8 µm)		

Visión General del Experimento:

Los hongos *Trichophyton* desarrollados en dos placas de agar se recolectaron al raspar en 10 ml de solución salina y se filtraron a través de filtros de 8 µm. La solución filtrada se diluyó (1:75) y se colocó en placas de 96 pocillos y se trató con los compuestos seleccionados de la invención.

Resultados:

Este experimento incluyó algunos compuestos de actividad del experimento previo y agregó varios compuestos no sometidos a prueba. El cultivo tratado con los compuestos AW, AX, AT, EA o AH no mostró un crecimiento fúngico visible incluso con la concentración más baja (6 µM) sometida a prueba, que representa su efecto inhibitorio más fuerte contra el crecimiento de *trichophyton*. La mayoría de los compuestos restantes tampoco inhibió el crecimiento fúngico con una concentración más alta (12-18 µM). AO, AP, AF, BL, AQ y BO mostraron solo una inhibición parcial o no mostraron inhibición sobre el crecimiento fúngico con la concentración más alta (40 µM) sometida a prueba. La siguiente tabla listó los valores de concentración inhibitoria máxima (MIC) con base en el registro visualmente.

Tabla 23

Compuesto	MIC, µM	Compuesto	MIC, µM	Compuesto	MIC, µM
AL	12	AO	>40	AX	6
AM	12	AP	~40	AT	6
AG	18	AC	18	BO	>40
AN	18	AF	>40	BP	12
AZ	18	BL	>40	AK	18
BE	12	AQ	>40	BM	18
BF	18	AU	12	AE	6
BG	12	AS	25	AH	6
BJ	18	AV	25	AB	18
BI	18	AW	6	C12-Im	18

Procedimiento:

Parte I: Preparación de Células de *Trichophyton rubrum*

- 5 Raspar un cultivo congelado de *Trichophyton* de un frasquito de ATCC y suspendido en 100 µl de PDB y luego colocar en una placa PDA. Incubar la placa a 30°C durante 4 días.

10 La placa se cubre casi completamente. Raspar las colonias de dos placas en 10 ml de solución salina y filtrar a través de un filtro de 8 µm en una placa transwell^{MR} de 24 pocillos (2 pocillos utilizados). Tomar la OD de la solución recolectada a 520 nm y 600 nm:

A 520 nm = 0.13; A 600 nm = 0.092 1x sin dilución
A 520 nm = 0.061; A 600 nm = 0.037 dilución 1:2.5

- 15 Hacer 90 ml de una dilución 1:75 en caldo PDB a partir de la suspensión filtrada de células al mezclar de 1.2 ml de solución de células con 88.8 ml de PDB y una alícuota 144 µl/pocillo en placas 5 x 96 pocillos.

Parte II: Prueba de Inhibición del Crecimiento de *Trichophyton* con los Compuestos

- 20 1. A partir de soluciones madre de DMSO 10 mM, hacer diluciones en serie de los compuestos a soluciones 0.15, 0.3, 0.45, 0.63 y 1 mM
2. Agregar 6 µl cada uno de soluciones de compuesto diluidas por pocillo en triplicados. Las concentraciones finales fueron 0, 6, 12, 18, 25 y 40 micromolar.
25 3. Envolver las placas con películas para films^{MR} e incubar todas las placas a 30°C durante 6 días.

Tomar una imagen de las placas en un generador de imágenes KODAK con 17 capturas de 1.5 seg/captura para un total de exposición de 25.5 segundos.

EJEMPLO K: Actividad Anti-Cryptococcus de los Compuestos de la Invención

30

Reactivos	Fabricante/# de Catálogo	# de Lote
<i>Cryptococcus neoformans</i> cepa ID 52	ATCC 24067	4282211
Caldo YM	TEKNOVA #Y0731	Y073105J1101
Agar de Dextrosa Sabouraud	KD Medical #YPL-1050	C21-03
PBS estéril, pH7.4	Quality Biological Inc; #114-058-131	
DMSO	Sigma; cat#D2650	

35

40 Visión General del Experimento:

Los *Cryptococcus neoformans* (serotipo D) se colocaron en placas de 96 pocillos con 144 µl/pocillo de 8×10^5 CFU/ml en medio de crecimiento YM. Los compuestos diluidos luego se agregaron a cada pocillo con una concentración que varió de 4 a 60 µM como concentración final en duplicados. Las placas se inocularon a 37°C durante un total de 48 horas.
45 Dos lecturas de OD a 600 nm se midieron después de tratamientos de 30 y 48 horas.

Resultados:

50 La mayoría de los compuestos sometidos a prueba en este ensayo inhibieron el crecimiento de *Cryptococcus*, con los compuestos AL, AG, AW, AX, AA, AE, AH, AK, BM y BN como los más efectivos. Es digno de mencionar que los compuestos AA y AC fueron muy activos contra *Cryptococcus*, en comparación con sus actividades débiles relativas contra *Candida* y *S. cerevisiae*. En conjunto, parece que *Cryptococcus* es más susceptible a los compuestos de la invención que los otros hongos sometidos a prueba. Cloroquina tuvo una actividad muy débil contra *Cryptococcus*, con una inhibición máxima de crecimiento del 40% a una concentración de 100 micromolar, de modo que su valor IC₅₀ es mayor que esta concentración. Los valores IC₅₀ (concentración para 50% de inhibición) y MIC (concentración para 99% máximo de inhibición) se calcularon utilizando XLfit con base en la OD de una lectura de 48 horas los cuales se listan en la siguiente tabla.

60

Tabla 24

compuesto	IC50	MIC	compuesto	IC50	MIC
AL	1.88	11.54	AS	1.46	26.81
AM	3.32	13.32	AV	5.12	22.85
AG	1.78	17.55	AW	0.90	8.73
AD	3.98	45.20	AX	1.06	10.56
AZ	2.01	15.83	AT	1.29	41.78
BE	3.45	13.15	BO	2.00	13.40
BG	2.13	12.54	BP	*	*
BJ	1.86	18.54	AK	0.85	24.62
BI	2.23	19.56	BM	0.72	22.55
AA	3.34	40.55	BN	1.03	*
AC	3.35	19.39	AE	0.53	6.99
AF	5.18	55.87	AH	0.76	9.54
BK	2.44	16.51	AB	1.15	40.75
AU	1.63	14.36	C12-lm	1.81	20.54

Procedimiento:

Parte I: Preparación de Células fúngicas

1. Elegir una colonia individual de *Cryptococcus* de la placa de agar YM utilizando el bucle de inóculo e inocular en un matraz de 125 ml que contiene 25 ml de medio de crecimiento YM.
2. Incubar a 37°C con agitación a 220 rpm durante 24 horas con tapa aflojada para permitir que el aire entre y facilitar el crecimiento.
3. Examinar una alícuota del cultivo bajo un microscopio por la morfología de las células de levadura y la falta de contaminación bacteriana.
4. Diluir el cultivo durante toda la noche con medio YM a una dilución 1:100 y contar el número de células como 1×10^6 cfu/ml.
5. Hacer una concentración final de suspensión de células a 8×10^5 cfu/ml medio YM.
6. Colocar 144 μ l/pocillo de suspensión de 8×10^5 cfu/ml células en placas de 96 pocillos.

Parte II: Prueba de Inhibición del Crecimiento de *Cryptococcus* con los Compuestos

1. A partir de soluciones madre de DMSO de 10 mM, hacer diluciones en serie de los compuestos a una solución 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1.0 y 1.5 mM.
2. Agregar 6 μ l de cada una de las soluciones de compuesto diluidas por pocillo en duplicados. Las concentraciones finales fueron 0, 4, 8, 12, 20, 40 y 60 micromolar.
3. Incubar todas las placas a 37°C durante toda la noche (30 horas) con agitación a 150 rpm.

4. Leer la absorbancia a OD600 para cada placa.
5. Dejar las placas en una incubadora a 37°C durante otro día y leer la absorbancia a OD600 nuevamente en 48 horas para asegurar el efecto inhibitorio de los compuestos.
6. Calcular el % de inhibición y el valor IC₅₀ para cada compuesto contra las células no tratadas.

5

EJEMPLO L: Actividad Anti-Cryptococcus (serotipo A) de los Compuestos de la Invención

	Reactivos	Fabricante/# de Catálogo	# de Lote
10	<i>Cryptococcus neoformans</i> serotipo A	ATCC MYA-1017	58178990
	Caldo YPD	KD Medical YLF-3260	090712-04
	Agar de Dextrosa Sabouraud	KD Medical #YPL-1050	C21-03
15	PBS estéril, pH7.4	Quality Biological Inc; #114-058-131	

Visión General del Experimento:

Los *Cryptococcus neoformans* (serotipo A) se colocaron en placas de 96 pocillos con 144 µl/pocillo de 5 x10⁵ CFU/ml en medio de crecimiento YPD. Los compuestos diluidos luego se agregaron a cada pocillo con una concentración que variaba de 0.5 a 10 µM como concentración final en duplicados. Las placas se inocularon a 30°C. Se realizaron dos lecturas de OD a 600 nm después de tratamientos durante 18 horas y 48 horas.

20

Resultados:

La mayoría de los compuestos sometidos a prueba en este ensayo inhibió el crecimiento de *Cryptococcus* (serotipo A), con AX, AK, BM, AE y AH como los más efectivos. El C12-imidazol tuvo una actividad débil relativa contra el serotipo A de *Cryptococcus* a una concentración baja. Los datos representados gráficamente se basan en una lectura de 26 horas debido a que la lectura de 18 horas fue muy baja. Los valores IC₅₀ (concentración para 50% de inhibición) y MIC (concentración para 99% máximo de inhibición) se calcularon utilizando XLfit con base en OD de una lectura de 26 horas los cuales se listan en la siguiente tabla.

30

Tabla 25: Valores de 50% de Inhibición (IC₅₀) y Concentración Inhibitoria Máxima (MIC)

35

compuesto	IC ₅₀ , uM	MIC, uM
AL	3.01	10.47
AM	1.57	10.53
AG	2.14	11.37
AC	1.15	12.56
AW	1.74	13.75
AX	0.91	17.29
AK	0.25	19.50
BM	0.69	17.50
BN	3.73	56.10
AE	0.54	14.74
AH	0.39	12.00
C12-lm	3.67	10.83

40

45

50

55

60

65

Es digno de mención que *C. neoformans* (serotipo es el hongo más sensible a los compuestos en comparación con las otras especies sometidas a prueba, incluyendo *C. Albicans*, *S. cerevisiae*, *Trichophyton rubrum* y *Cryptococcus* serotipo D

5 Procedimiento:

Parte I: Preparación de células fúngicas

- 10 1. Elegir una colonia individual de *Cryptococcus* de la placa de agar de Dextrosa Sabouraud utilizando el bucle de inóculo e inocular en un matraz de 125 ml que contiene 25 ml de medio de crecimiento YPD.
2. Incubar a 30°C con agitación a 220 rpm durante 24 horas con tapa aflojada para permitir que el aire entre y facilitar el crecimiento.
3. Examinar una alícuota del cultivo bajo un microscopio por la morfología de las células de levadura y la falta de contaminación bacteriana.
- 15 4. Diluir el cultivo durante toda la noche con medio YPD a una dilución 1:100 y contar el número de células como 8×10^6 cfu/ml.
5. Hacer una concentración final de suspensión de células a 5×10^5 cfu/ml en medio YPD después de que la solución madre ha sido almacenada a 4°C durante 3 días.
- 20 6. Colocar 144 μ l/pocillo de suspensión de 5×10^5 cfu/ml células en placas de 96 pocillos.

Parte II: Prueba de Inhibición del Crecimiento de *Cryptococcus* con los Compuestos

- 25 1. A partir de soluciones madre de DMSO 10 mM, hacer diluciones en serie de los compuestos a una solución 0.0013, 0.0025, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.125 y 0.25 mM.
2. Agregar 6 μ l de cada una de las soluciones de compuesto diluidas por pocillo en duplicados. Las concentraciones finales fueron 0, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 y 10 micromolar.
3. Incubar todas las placas a 30°C durante toda la noche con agitación a 175 rpm.
4. Leer la absorbancia a OD600 después de 18 y 26 horas para cada placa.
- 30 5. Calcular el % de inhibición y el valor IC50 de cada compuesto contra la célula no tratada.

EJEMPLO M: Efectos de los compuestos de la Invención sobre la actividad antifúngica de macrófagos derivados de THP-1; Desarrollo de un examen antifúngico de *Cryptococcus neoformans* deglutidos

35 Antecedentes: En los ejemplos previos se ha mostrado que los compuestos poseen actividad antifúngica directa contra *Cryptococcus neoformans* a concentraciones menores que 5 μ M. Los compuestos, que son bases débiles, son lisosomotrópicos, que se concentran en el compartimento lisosómico ácido de macrófagos. Algunos hongos patógenos, tal como *Cryptococcus neoformans*, residen en lisosomas ácidos de macrófagos en un esfuerzo por evitar el sistema inmune del hospedante (Srikanta y colaboradores, 2011).

40 Otro fármaco lisosomotrópico, cloroquina, el cual tiene alguna actividad anti-fúngica directa a la concentración mucho más alta de 100 μ M en *C. neoformans*, se ha mostrado que mejora la actividad anti-fúngica de macrófagos contra *C. neoformans* cuando se somete a prueba a solo 10 μ M. Se mostró que este efecto fue debido al fármaco que se concentra en lisosomas que alojan la levadura (Harrison y colaboradores, 2000). Por lo tanto, existe potencial para que los compuestos de la invención se comporten de manera similar a la cloroquina para atacar *Cryptococcus* u otros organismos que residen en macrófagos, pero a concentraciones mucho más bajas.

Resultados/Breve Descripción:

50 Todos los compuestos sometidos a prueba (AM, BM, AH y AC) mostraron una clara inhibición dependiente de la dosis del crecimiento fúngico después de la fagocitosis y la lisis. AH mostró la potencia más alta con una inhibición cerca de 100% del crecimiento fúngico a 2 μ M.

55 Los valores IC50 después de la fagocitosis de macrófagos fueron comparables a los valores IC50 para la inhibición directa del crecimiento fúngico, en ausencia de macrófagos reportados en el estudio previo.

Los compuestos fueron capaces de aniquilar *C. neoformans* (serotipo A) incluso cuando los hongos se localizaron dentro de macrófagos vivos.

60 Referencias:

1: A sensitive high-throughput assay for evaluating host- pathogen interactions in *Cryptococcus neoformans* infection

Srikanta, D y colaboradores (2011) PLoS ONE 6(7): e22773

2: Conditional lethality de the diprotic weak bases Cloroquine and Quinacrine against *Cryptococcus neoformans* Harrison, T. S y colaboradores (2000) J Infect Disease 182: páginas 283-289

5 Resultados:

Dos concentraciones de macrófagos (1×10^5 y 2×10^5 /pocillo) y una concentración alta de *C. neoformans* (4×10^6 /pocillo) (valores MOI de 40 y 20 respectivamente) se sometieron a prueba en este experimento.

10 Todos los compuestos sometidos a prueba mostraron una clara inhibición dependiente de la dosis del crecimiento fúngico después de la fagocitosis y la lisis. La fagocitosis por macrófagos no protegió a las células de hongos de la actividad antifúngica de los compuestos de la invención.

15 Los valores IC₅₀ después de la fagocitosis de macrófagos fueron comparables con los valores IC₅₀ para la inhibición directa del crecimiento fúngico, en ausencia de macrófagos.

Tabla 26: Valor IC₅₀ para la inhibición del crecimiento fúngico por los compuestos directamente o después de la fagocitosis de macrófagos

Compuesto	valor IC ₅₀ (μM)		
	Sin macrófagos	1×10^5 macrófagos	2×10^5 macrófagos
AM	1.57	1.13	0.85
BM	0.69	1.80	1.31
AH	0.39	0.29	0.25
AC	1.15	1.29	1.35

Procedimientos experimentales:

Visión General del Experimento para la placa de desarrollo de ensayo #4:

Las células THP-1 se ajustaron a 5×10^5 /ml o 1×10^6 /ml en cRPMI + PMA.

200 μl se transfirieron a un disco de 96 pocillos de fondo plano (1×10^5 y 2×10^5 /pocillo) (48 horas a 37°C). Los medios se retiraron y se agregó cRPMI + PMA nuevo (24 horas adicionales a 37°C). Las células de *C. neoformans* en DPBS se opsonizaron con suero humano (60 minutos a 30°C). La levadura opsonizada se lavó (DPBS) y se resuspendió a 1×10^7 /ml o 2×10^7 /ml en cRPMI. Se agregaron 100 μl a la placa de macrófagos (1×10^6 y 2×10^6 /pocillo) (4 horas a 37°C) lavada 4X con DPBS. 100 μl de cRPMI se agregaron a cada pocillo (18 horas a 37°C) el Compuesto AC se agregó a algunos pocillos. Los medios se retiraron, sin lavado, 25 μl de Triton X-100 al 0.05% se agregaron para lisar las células (balanceo a temperatura ambiente durante 3 minutos). 125 μl de caldo YPD se agregaron y la placa se incubó (24 horas a 30°C luego 24 horas a 37°C). El crecimiento de *C. neoformans* se determinó en un Espectrofotómetro (600 nm) después de 24 y 48 horas.

Información de la línea de células:

THP-1: ATCC TIB-202	Organismo: Niño de un año de edad, varón, humano
Órgano: Sangre periférica	Enfermedad: Leucemia Monocítica Aguda (AML)
Tipo de célula: Monocito	Propiedades de crecimiento: Suspensión en RPMI más FBS al 10%

Protocolo de diferenciación de macrófagos derivados de THP- 1 (PMA):

Las células THP-1 (p15) desarrolladas cRPMI [RPMI (Lonza 12-115F) más el □FBA al 10% (Lonza DE14-701F)] se contaron en un hemacitómetro. Las células se centrifugaron a 1800 rpm, temperatura ambiente durante 5 minutos,

el sobrenadante se aspiró, la pelotilla se alteró luego se ajustó a 5.0×10^5 /ml y 1.0×10^6 /ml en cRPMI complementado con 0.2 µg/ml de forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) (1 mg/ml en DMSO Sigma P8139). Las alícuotas de 200 µl de cada concentración de células se transfirieron a 42 pocillos (media placa) de un disco de 96 pocillos de fondo plano (1×10^5 y 2×10^5 /pocillo) y se colocaron en una incubadora a 37°C durante 48 horas, los medios luego se retiraron y se agregaron 200 µl de cRPMI + PMA nuevo. La placa se incubó durante 24 horas adicionales a 37°C luego se procesó por la captación de levadura.

Información de la cepa de levadura:

Cryptococcus neoformans: ATCC MYA-1017 Designación: CDC21 Aislamiento: Derivado de la cepa H99 de un paciente con enfermedad de Hodgkin, Nueva York Propiedades antigénicas: Serotipo-A propiedades de crecimiento: Suspensión en caldo YEPD a 25°C Opsonización de células de *Cryptococcus neoformans* (suero humano únicamente):

En paralelo a la preparación de macrófagos, las células de *C. neoformans* se desarrollaron a partir de una colonia individual en 20 ml de caldo YPD a 30°C durante toda la noche. La absorbancia de la dilución 1:10 del cultivo durante toda la noche (ON) proporcionó 0.89 OD a 600 nm. La concentración estimada de esta solución madre fue 4×10^8 células/ml (2×10^8 células/ml proporcionaron una OD 600 nm de 0.426 en una placa de desarrollo de macrófagos de *Cryptococcus* de un estudio anterior 3 ML113012). Las células se lavaron con DPBS una vez y se resuspendieron en 2 ml de DPBS. 230 µl de esta solución madre ($\sim 60 \times 10^7$ células) se llevaron a 500 µl con DPBS en un tubo Eppendorf. Para la opsonización, 500 µl de suero humano (SIGMA S7023) se agregaron y el tubo se incubó a 30°C durante 60 minutos con agitación orbital. Las células fúngicas opsonizadas se lavaron tres veces con 800 µl de DPBS (1,100 g durante 2 minutos) y se resuspendieron en 800 µl de DPBS. Una dilución 1:200 de células se contó (4.25×10^6 /ml), equivalente a 8.5×10^8 /ml para la solución madre 1X. 470 µl de la solución madre 1X se llevaron a 10 ml con cRPMI para una concentración final de 4×10^7 /ml.

Ensayo de actividad anti-fúngica mediada por macrófagos:

Los medios se aspiraron de la placa de macrófagos preparada y 100 µl de la suspensión de células fúngicas opsonizadas se agregaron a los pocillos. Los medios sin levadura se agregaron a pocillos por triplicado para cada concentración de macrófagos para proporcionar las lecturas de fondo. Tres pocillos vacíos (sin macrófagos) se sembraron con hongos para servir como el control de lavado.

Las placas luego se incubaron a 37°C durante 4 horas luego se lavaron 4 veces con DPBS (las placas se agitaron brevemente después de la adición de DPBS para incrementar la eficiencia de lavado). 144 µl de cRPMI se agregaron a cada pocillo y 6 µl de soluciones madre 12.5 µM, 25 µM y 50 µM de los compuestos AM, BM, AH y AC se agregaron por triplicado para las concentraciones finales de 0.5 µM, 1 µM o 2 µM. La placa se incubó a 37°C, CO₂ al 5% durante 18 horas. Los medios se retiraron, 25 µl de Triton X-100 al 0- 05% (SIGMA T-9284) en DPBS se agregaron a cada pocillo y la placa se balanceó a temperatura ambiente durante 3 minutos, para lisar las células. 125 µl de caldo YPD (KD Medical YLF-3260) luego se agregaron a cada pocillo y la placa se colocó en una incubadora a 30°C. El crecimiento de células de *C. neoformans* se determinó al medir la absorbancia a 600 nm en un Espectrofotómetro (Spectra Max Plus utilizando el programa SoftMax Pro) después de 30 horas.

EJEMPLO N: Actividad Antifúngica Determinada por medio de concentraciones Inhibitorias Mínima y Fungicidas

Objetivo

El objetivo de este estudio fue determinar la actividad antifúngica de ocho compuestos experimentales contra un panel representativo de aislados fúngicos, que incluyen *Candida albicans*, *C. glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus fumigatus*, y *Rhizopus* spp. La actividad antifúngica se midió por medio de la concentración inhibitoria mínima (MIC) y la concentración fungicida mínima (MFC).

Materiales

Aislados

Tres cepas clínicas recientes de cada especie, tomadas de la colección de cultivos the Center for Medical Mycology, Case Western University, se sometieron a prueba.

Agentes Antifúngicos

Los compuestos en forma de polvo se disolvieron en DMSO. Las diluciones en serie de cada compuesto luego se

prepararon en RPMI-1640 en un intervalo de 0.125-64 µg/ml.

Métodos

- 5 La prueba de MIC se realizó de acuerdo con los estándares CLSI M27-M38-A3 y M38-A2 para la prueba de susceptibilidad de levaduras y hongos filamentosos, respectivamente (1, 2). Los aislados de prueba se subcultivaron de tubos de cultivo inclinados congelados sobre placas de agar de dextrosa de papa (el *Trichophyton rubrum* se subcultivó sobre placas de harina de avena para la producción de conidios) y se verificaron por la pureza. Los inóculos luego se prepararon en RPMI-1640 (YNB para *Cryptococcus*) a una concentración de $0.5-2.5 \times 10^3$ unidades formadoras de
- 10 colonias (CFU)/ml o $0.4-5 \times 10^4$ conidios/ml para levadura y hongos filamentosos, respectivamente. Los criterios de valoración MIC se leyeron a 50% y 100% de inhibición, en comparación con el control de crecimiento, tanto a 24 como a 48 horas (las células de *C. neoformans* se incubaron durante 72 horas y las cepas de *T. rubrum* se incubaron durante 96 horas).
- 15 Las determinaciones de MFC se realizaron de acuerdo con las modificaciones descritas previamente por Canton y colaboradores y Ghannoum e Isham. (3, 4) Específicamente, los contenidos totales de cada pocillo claro del ensayo de MIC se subcultivaron sobre agar de dextrosa de papa. Para evitar el remanente antifúngico, las alícuotas se dejaron remojar en el agar y luego se rallaron para el aislamiento una vez secas, retirando de esta manera las células de la fuente de fármaco. La actividad fungicida se definió como una reducción $\geq 99.9\%$ en el número de unidades
- 20 formadoras de colonias (CFU)/ml a partir del conteo de inóculo de inicio, en donde los compuestos se determinan como letales si la MFC cayó dentro de 4 diluciones de la MIC.

Resultados

- 25 Los datos muestran que los ocho compuestos demostraron actividad antifúngica contra las cepas sometidas a prueba, aunque los resultados de MIC y MFC fueron específicos para las cepas. Como se puede observar en la Tabla 27, el compuesto AC mostró los valores MIC más bajos contra las cepas de *C. albicans* tanto a 50% como 100% de inhibición en 24 horas ($<0.12-0.25$ y $<0.12-1$ µg/ml, respectivamente) y 48 horas ($<0.12-1$ y $0.5-2$ µg/ml, respectivamente). De manera importante, el compuesto AC fue letal contra 2 de las 3 cepas de *C. albicans* sometidas a prueba. El compuesto
- 30 AG demostró valores MIC y MFC similares contra las cepas de *C. albicans*.

- La Tabla 28 muestra que los compuestos AG y AC también fueron los más activos contra las cepas de *C. glabrata* sometidas a prueba. Después de 24 horas, la MIC a 50% para el compuesto AG fue $0.25-1$ µg/ml y $0.5-2$ a 100%. Después de 48 horas, los valores correspondientes del compuesto AG fueron ambos $0.5-2$ µg/ml. Después de 24
- 35 horas, la MIC a 50% para el compuesto AC fue $0.5-1$ µg/ml y $1-2$ a 100%. Después de 48 horas, los valores correspondientes del compuesto AC fueron $1-2$ (50%) y $2-4$ µg/ml (100%). Ambos compuestos AG y AC fueron letales contra todas las cepas de *C. glabrata* sometidas a prueba.

- 40 Como se puede observar en la Tabla 29, los compuestos AX y AH demostraron la actividad antifúngica más grande contra las cepas de *Cryptococcus neoformans* sometidas a prueba. El compuesto AX tuvo valores MIC de $0.12-2$ y $0.5-4$ µg/ml a 50% y 100% de inhibición, respectivamente, mientras que el compuesto AH tuvo valores correspondientes de $0.004-2$ y $0.25-2$ µg/ml. Ambos compuestos fueron letales contra los 3 aislados de *neoformans*.

- La Tabla 30 muestra los valores MIC y MFC de los ocho compuestos contra las cepas de *Aspergillus fumigatus*. Los
- 45 compuestos AE, AH y AC mostraron una actividad inhibitoria equivalente, en donde el compuesto AE demostró valores MIC de $<0.12-0.5$ y $<0.12-1$ µg/ml a 50% y 100% de inhibición, respectivamente, después de 24 horas. Después de 48 horas, los valores correspondientes para el compuesto AE fueron $0.5-2$ y $1-4$ µg/ml. El compuesto AH demostró valores MIC de <0.12 y $0.25-0.5$ µg/ml a 50% y 100% de inhibición, respectivamente, después de 24 horas. Después de 48 horas, los valores correspondientes para el compuesto AH fueron $0.25-1$ y $0.25-4$ µg/ml. Para el compuesto AC, los valores MIC en 24 horas
- 50 fueron <0.12 y $0.25-0.5$ µg/ml para 50% y 100% de inhibición, respectivamente, mientras que los valores correspondientes en 48 horas fueron $0.5-1$ y 1 µg/ml. Sin embargo, solo los compuestos AL, AM y AG fueron letales contra una de las cepas de *A. fumigatus* (MRL28397).

- En la Tabla 31, se puede observar que los compuestos AE, AH y AC fueron los más activos contra las cepas de *Rhizopus*.
- 55 En 24 horas, el compuesto AE mostró valores MIC de <0.12 y $1-2$ µg/ml para 50% y 100% de inhibición, respectivamente, con los valores correspondientes en 48 horas de $1-2$ y $1-4$ µg/ml. El compuesto AH mostró valores MIC de $0.25-0.5$ y 2 µg/ml para 50% y 100% de inhibición, respectivamente, en 24 horas y 2 µg/ml para ambas lecturas de criterio de valoración en 48 horas. En 24 horas, el compuesto AC mostró valores MIC de $<0.12-0.25$ y 0.5 µg/ml para 50% y 100% de inhibición, respectivamente, con valores correspondientes en 48 horas de 0.5 y $0.5-1$ µg/ml.
- 60 Generalmente, no se demostró actividad letal contra las cepas de *Rhizopus* sometidas a prueba.

Finalmente, la Tabla 32 muestra los valores MIC y MFC de los ocho compuestos contra *T. rubrum*. En el criterio de valoración de 50% de inhibición, los compuestos AG, AX, AE, AH y AC mostraron actividad equivalente ($<0.12-4$ µg/ml total). En el criterio de valoración de 100% de inhibición, los compuestos AG, AH y AC fueron equivalentes ($0.25-4$ µg/ml

total), en donde los compuestos AX y AE variaban ligeramente más alto (0.25-16 µg/ml). Dentro de la definición de letalidad (MFC dentro de 4 diluciones de la MIC) todos los compuestos se consideraron letales contra las cepas de *T. rubrum*, aunque la MFC fue alta en algunas cepas (8-16 µg/ml).

- 5 En conjunto, los compuestos AE, AH y AC parecieron demostrar la mayor actividad inhibitoria más grande contra la mayoría de cepas fúngicas sometidas a prueba.

Referencias para el Ejemplo N

- 10 1. CLSI. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard - Segunda Edición*. Documento CLSI M27-A2 (ISBN 1-56238- 469-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 EUA, 2002.
- 15 2. CLSI. *Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard - Segunda Edición*. Documento CLSI M38-A2 [ISBN 1-56238-668-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 EUA, 2008.
3. Canton E, Peman J, Viudes A, Quindos G, Gobernado M, Espinel-Ingroff A. 2003. Minimum fungicidal concentrations of amphotericin B for bloodstream *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 45:203-6.
- 20 4. Ghannoum MA, Isham N. 2007. Voriconazole and Caspofungin Cidality Against Non-Albicans *Candida* Species. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 15(4):250-253.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 27. Intervalos de MIC y MFC contra cepas de *Candida albicans* (en µg/ml).

Compuesto	AL		AM		AG		AW		AX		AE		AH		AC	
	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
<i>C. albicans</i>	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr
Intervalo																
MIC 50%	0.5-2	2-4	0.5-2	0.5-4	0.25-0.5	0.5-2	1-4	4-8	0.12-0.5	1-4	0.12-1	2-4	<0.12-1	0.25-2	<0.12-1	
MIC 100%	2-4	2-4	2-4	2-4	0.5-2	1-4	4-8	8	0.5-4	2-4	0.5-4	4	<0.12-4	1-4	<0.12-1	0.5-2
MFC		4-8		4		2-4		8-32		4-32		8-64		4-32		2

Tabla 28. Intervalos de MIC y MFC contra cepas de *Candida glabrata* (en µg/ml).

Compuesto	AL _c		AM		AG		AW		AX		AE		AH		AC	
	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr
<i>C. glabrata</i> Intervalo																
MIC 50%	2	2-4		2-4	0.25-1	0.5-2	4	8	2	8	4	4-8	2	4-8	0.5-1	1-2
MIC 100%	2	4	2-4	2-4	0.5-2	0.5-2	8	8-16	8	8	4	4-8	4-8	4-8	1-2	2-4
MFC		4		4-8		4		16-32		8-64		16-64		8-64		4-8

Tabla 29. Intervalos de MIC y MFC contra cepas de *Cryptococcus neoformans* (en µg/ml).

Compuesto	AL	AM	AG	AW	AX	AE	AH	AC
<i>Cr. neoformans</i>								
Intervalo								
MIC 50%	1-2	0.5-4	2-4	0.5-2	0.12-2	0.03-4	0.004-2	0.12-4
MIC 100%	2	2-4	4	2	0.5-4	0.25-4	0.25-2	0.25-4
MFC	2-4	8	8-16	2-8	4-8	>1-8	1-2	8

Tabla 30. Intervalos de MIC y MFC contra cepas de *Aspergillus fumigatus* (en µg/ml).

Compuesto	AL		AM		AG		AW		AX		AE		AH		AC	
<i>A. fumigatus</i>	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr	24 hr	48 hr
Intervalo																
MIC 50%	2	2-4	0.5-1	2-4	0.5-1	1-2	2-4	8	0.12-0.25	1-4	<0.12-0.5	0.5-2	<0.12-0.25	1	<0.12-0.25	0.5-1
MIC 100%	2	4	1-2	4	1	1-2	4-8	16	0.5-1	4-8	<0.12-1	1-4	0.25-0.5	4	0.25-0.5	1
MFC		4-32		4-32		4-64		64- >64		>64				>64		16->64

Tabla 31. Intervalos de MIC y MFC contra cepas de *Rhizopus* (en µg/ml).

Compuesto	AL		AM		AG		AW		AX		AE		AH		AC	
<i>Rhizopus</i>	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
Intervalo	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr	hr
MIC 50%	4	4-8	1-2	2-4	1-2	2-4	4	4-8	0.5-1	1	<0.12	1-2	0.25-0.5	2	<0.12-0.25	0.5
MIC 100%	4	8	2-4	4	2	2-4	4-8	8	1-2	1-2	1-2	1-4	2	2	0.5	0.5-1
MFC		64->64		8-32		4-16	64->64			>64		64		64		16-64

Tabla 32. Intervalos de MIC y MFC contra cepas de *Trichophyton rubrum* (en µg/ml).

Compuesto	AL	AM	AG	AW	AX	AE	AH	AC
<i>T. rubrum</i>								
Intervalo								
MIC 50%	1-4	0,25-4	<0,12-2	1-8	<0,12-4	<0,12-4	<0,12-4	<0,12-2
MIC 100%	1-4	0,5-4	0,25-2	1-16	0,25-8	4-16	0,25-4	0,5-4
MFC	2-4	1-4	0,5-2	8-16	2-8	4-16	0,25-16	0,5-4

Ejemplos anticáncer

EJEMPLO O: Los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de cáncer de mama singénico en ratones

5 Los modelos de cáncer en ratones ya sea involucran generalmente tumores de murino singénicos en ratones inmunocompetentes o xenoinjertos de tumores de humano en ratones con deficiencias inmunitarias. Un aspecto importante del uso de tumores de murino en ratones es que el tumor y el hospedante tienen una similitud genética mucho más cercana que los xenoinjertos de humano en ratones y por lo tanto pueden ser una prueba muy rigurosa de selectividad de agentes para inhibir la proliferación de células cancerosas contra tejidos normales. 4T1 es una línea de células de cáncer de mama utilizada comúnmente como un modelo de cáncer singénico. Los compuestos de prueba se seleccionaron con base en su capacidad para aniquilar selectivamente las células de cáncer de mama de ratón 4T1 en relación con la línea de células de mama de ratón normal in vitro.

15 Los ratones hembra Balb/C se aleatorizaron en grupos de tratamiento y 10^3 células 4T1 se inyectaron en la almohadilla adiposa de mama de cada ratón en 0.1 mL de PBS el 28/04/10 (día 0). Los ratones recibieron compuestos de prueba por medio de la alimentación forzada oral en hidroxipropilmetilcelulosa al 1% desde el día 2 hasta el día 30. El crecimiento de tumores se evaluó por medio de mediciones con calibrador dos veces a la semana y el peso de los tumores después de la necropsia, y el peso corporal también se supervisó.

20 Los grupos de tratamiento fueron:

1. Vehículo (1% de hidroxipropilmetilcelulosa; HPMC)
2. CI (120 $\mu\text{mol/kg/día}$)
3. BA (120 $\mu\text{mol/kg/día}$)
- 25 4. CP (120 $\mu\text{mol/kg/día}$)
5. CQ (120 $\mu\text{mol/kg/día}$)
6. AA (120 $\mu\text{mol/kg/día}$)
7. AC (120 $\mu\text{mol/kg/día}$)

30 Tabla 33: Resultados

Tratamiento	Tumor Final Volumen (mm^3)	Peso Corporal Inicial (g)	Peso Corporal Final	Δ BW %
Vehículo	906 $\pm$ 316	22.2 $\pm$ 1.1	21.8 $\pm$ 0.7	-1.7 %
CI	702 $\pm$ 244	21.8 $\pm$ 0.8	20.6 $\pm$ 0.6	-5.5 %
BA	641 $\pm$ 159	25.5 $\pm$ 1.5	24.8 $\pm$ 2.0	-2.7 %
CP	352 $\pm$ 114	24.1 $\pm$ 0.9	24.1 $\pm$ 1.3	-0.0 %
CQ	140 $\pm$ 60	24.9 $\pm$ 0.6	24.4 $\pm$ 0.9	-2.0 %
AA	563 $\pm$ 175	21.4 $\pm$ 1.0	20.3 $\pm$ 1.3	-5.1 %
AC	723 $\pm$ 185	21.5 $\pm$ 1.0	19.7 $\pm$ 1.1	-8.4 %

Los compuestos de la invención redujeron el crecimiento de tumores contra los ratones tratados con vehículo después de la administración oral diaria en una dosis de 120 $\mu\text{M/kg/día}$ durante 33 días, con toxicidad aceptable (menos de 10% de pérdida de peso corporal). El CQ fue el más activo de los compuestos sometidos a prueba en este experimento en el modelo de cáncer de mama 4T1. Los compuestos se seleccionaron para la prueba in vivo con base en su capacidad para aniquilar selectivamente las células de cáncer de mama de ratón 4T1 en relación con la línea de células de mama de ratón normal in vitro, lo que indica una correspondencia entre la citotoxicidad de líneas de células de cáncer in vitro y la actividad anticancerosa in vivo de los compuestos de la invención.

65 EJEMPLO P: Efectos del Compuesto AC en ratones que llevan xenoinjertos de cáncer de próstata independiente de

hormonas de humano

Procedimiento experimental

5 Los modelos estándar para cáncer de próstata utilizan xenoinjertos subcutáneos de una línea de células de cáncer de próstata de humano. Los tumores mesurables locales se produjeron en el sitio de la inyección de las células y se metastasizaron a tejidos cruciales tales como los huesos, pulmones e hígado. La mortalidad en este modelo es debido a metástasis que deterioran la función de tejidos. Los compuestos de la invención se evaluaron por la inhibición del crecimiento de tumores y la reducción o retraso de mortalidad en el modelo de cáncer de próstata PC-3, el cual imita una etapa avanzada independiente de andrógenos del cáncer de próstata.

10 ratones desnudos hembra (hembra Hsd:atímico desnudo-Foxn1^{nu}) recibieron células PC-3 (5×10^6 por ratón en 0.1 mL de PBS) por medio de una inyección subcutánea en el flanco posterior derecho. Después de 8 días los tumores fueron palpables y los ratones se dividieron en dos grupos con tamaños medios de tumores aproximadamente iguales. Los ratones recibieron AC o vehículo (solución salina) por vía de una inyección intraperitoneal (i.p.) una vez al día hasta el día 79.

1. Vehículo (solución salina al 0.9%): Volumen medio del tumor pre-tratamiento 55.7 mm^3 ; peso corporal $26.6 \pm 0.9 \text{ g}$
- 20 2. Compuesto AC: $120 \text{ } \mu\text{mol/kg/día}$. Volumen medio del tumor pre-tratamiento 59.6 mm^3 ; peso corporal $26.8 \pm 0.5 \text{ g}$

Los tumores se midieron con calibradores dos veces a la semana y los pesos corporales y la mortalidad también se supervisaron.

Resultados

Los 5 ratones tratados con vehículo murieron por el día 35 (días individuales de la muerte 20, 24, 24, 26 y 35). Un ratón en el grupo tratado con AC murió en el día 65 y los 4 restantes sobrevivieron hasta que el estudio se terminó en el día 79.

En el ratón tratado con vehículo que sobrevivió más tiempo, el volumen de tumor fue 3007% más grande al momento de la muerte en el día 35 que al inicio del tratamiento; todos los otros animales tratados con vehículo murieron de enfermedad metastásica con tamaños más pequeños de tumores primarios. Entre los ratones tratados con AC, los tumores habían aumentado a un promedio de 949% del tamaño inicial en el día 77; dos de los ratones que sobrevivieron al final del estudio no tuvieron tumores detectables en ese tiempo y se consideraron regresiones completas, y uno regresó más de 50% del tamaño inicial del tumor. Los ratones tratados con AC tuvieron un peso corporal medio de $28.9 \pm 1.3 \text{ g}$ al final del estudio; un aumento de peso mayor que una pérdida de peso del peso corporal del grupo inicial de $26.8 \pm 0.5 \text{ g}$ indica que el tratamiento fue bien tolerado. Por lo tanto, las inyecciones diarias de AC mejoraron notablemente la supervivencia y disminuyeron el tamaño de los tumores, incluyendo la producción de regresiones completas y parciales, en ratones que llevaban cánceres de próstata independientes de hormonas.

EJEMPLO Q: Efectos de los compuestos de la invención en un modelo de ratón de metástasis de hígado del cáncer colorrectal de humano

La causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer colorrectal es la metástasis del tumor en el hígado; frecuentemente el cáncer colorrectal puede ser resecado exitosamente del sitio primario, pero las metástasis al hígado son mucho menos accesibles al tratamiento quirúrgico. Un modelo de ratón de metástasis de cáncer colorrectal al hígado se ha establecido, utilizando células de adenocarcinoma de colon HCT-116 inyectadas en el bazo de ratones atímicos (desnudos). Las células de cáncer HCT-116 se propagan espontáneamente del bazo en el hígado por vía de la circulación y forman tumores en el hígado (Ishizu, K., Sunose, N., Yamazaki, K., Tsuruo, T., Sadahiro, S., Makuuchi, H., y Yamori, T. Development and Characterization of a Model of Liver Metastasis Using Human Colon Cancer HCT-116. *Biol. Pharm. Bull.* 2007, 30(9):1779- 1783).

Los compuestos CQ y AA se sometieron a prueba por la actividad antitumoral en el modelo HCT-116 de cáncer colorrectal metastático.

Métodos:

Los ratones (hembra Hsd:atímicos desnudos-Foxn1^{nu}) se anestesiaron con una inyección intraperitoneal de xilazina/ketamina seguido por una incisión aproximadamente 10 mm en la región subcostal izquierda (área desinfectada con etanol) para exponer el peritoneo. El peritoneo se abrió por aproximadamente 8 mm cerca del bazo y se inyectaron 2.5×10^6 células en 50 μL de PBS en el bazo utilizando una aguja 30G. El bazo se reposicionó y el área quirúrgica se cerró utilizando suturas y sujetadores.

N	Tratamiento	Dosis ($\mu\text{mol/kg}$)	Volumen de dosis (por ratón)
5 ♀	Vehículo	N/A	0.4 mL
5 ♀	CQ	240	0.4 mL
5 ♀	AA	240	0.4 mL

El día después de la recepción de las células, los ratones se aleatorizaron en grupos de cinco con base en el peso corporal para proporcionar grupos con un peso corporal medio aproximadamente equivalente. Los ratones recibieron una dosis oral, diaria, individual del artículo de prueba o vehículo (hidroxipropilmetilcelulosa al 1%) comenzando 48 horas después de la inyección de las células en el bazo.

En la terminación del estudio 28 días después de la inyección de células HCT-116, los pesos corporales se registraron y los bazo y los hígados se retiraron, se pesaron y se fijaron en formalina al 10%. Los hígados se seccionaron y se tiñeron; las áreas relativas de tejido normal y tumoral se cuantificaron en secciones histológicas con un software de planimetría cuantitativa.

Resultados:

Los tumores en el grupo de control de vehículo ocuparon 14% del hígado como se evaluó por medio de la planimetría cuantitativa en secciones histológicas. Ambos compuestos CQ y AC redujeron notablemente el área de hígado invadida por células cancerosas metastásicas. El grupo de vehículo tuvo una relación más alta de peso de hígado/peso corporal que los grupos tratados con ya sea CQ o AC, corroborando las mediciones de planimetría histológica que indican que los tumores incrementaron la masa total del hígado en el grupo de vehículo. Los pesos corporales no fueron significativamente diferentes entre los grupos de ratones tratados con vehículo contra compuestos de prueba, lo que indica que los compuestos de la invención fueron bien tolerados en una dosis de 240 $\mu\text{mol/kg/día}$ durante 28 días.

Tabla 34

Tratamiento	Área del Tumor % de Hígado Total	Área del Tumor % del Grupo del Vehículo	Peso del hígado % de Peso Corporal	Peso Corporal Final Gramos
Vehículo	14 $\pm$ 5.6%	100 %	6.1 $\pm$ 0.3 %	27.4 $\pm$ 0.9
CQ	0.02 $\pm$ 0.01 % *	0.15% *	5.3 $\pm$ 0.1 %	26.2 $\pm$ 0.9 NS
AA	0.2 $\pm$ 0.26 % *	1.5% *	5.3 $\pm$ 0.2 %	28.2 $\pm$ 1.5 NS
* = menor que el grupo del Vehículo, P<0.02				

EJEMPLO R: Efectos de los compuestos de la invención, sorafenib, y combinaciones en un modelo de ratón de carcinoma hepatocelular de humano

El carcinoma hepatocelular (HCC) es uno de los cánceres más comunes y letales en todo el mundo, que se desarrolla generalmente como consecuencia de una infección crónica con virus de hepatitis B o C. El inhibidor de tirosina cinasa sorafenib es un inhibidor multicinasa utilizado para el tratamiento de HCC avanzada y tiene propiedades directas tanto antitumorales como antiangiogénicas. Los compuestos de la invención actúan por vía de un mecanismo de acción diferente que el sorafenib u otros inhibidores de cinasas; por lo tanto es posible que los compuestos de la invención, además de exhibir actividad de agente individual, también pueden mejorar la eficacia del sorafenib u otros tratamientos estándar en el HCC y otros cánceres.

La línea de células de carcinoma hepatocelular Hep3B es de origen humano, contiene rastros genéticos de virus de hepatitis B y se puede inyectar en los hígados de ratones atímicos con deficiencias inmununitarias como un modelo de HCC primario. El sorafenib oral es activo en este modelo y se utilizó tanto como un tratamiento de control positivo como un socio para la terapia de combinación con una selección de compuestos de la invención. Todos los compuestos de prueba se administraron por la ruta oral.

Métodos:

Los compuestos de prueba de la invención se suspendieron en hidroxipropilmetilcelulosa al 1% (HPMC) utilizando un sonicador equipado con una micropunta para minimizar el tamaño de partícula y maximizar la uniformidad de la suspensión. El sorafenib se disolvió en una mezcla 1:1 de Cremophor EL^{MR} y etanol por medio del calentamiento a 60°C durante 1 minuto y luego la sonicación durante 10 minutos para suspender completamente.

Los ratones hembra desnudos (HSD:atímicos desnudos-Foxn1^{nu}) que pesaban aproximadamente 25 g se anestesiaron con ketamina/xilazina, se acostaron sobre sus espaldas y se hizo una incisión transversal de 1 cm a través de la piel y el peritoneo del abdomen superior izquierdo. El lóbulo medio del hígado se expuso al aplicar presión suave sobre el abdomen. 1.5-2x10⁶ células Hep3B en un volumen de 20 µL de matrigel:EMEM libre de suero (1:1) se implantaron lentamente por medio de una inyección subserosa en el hígado utilizando una aguja calibre 27 en una jeringa Hamilton. El hígado se dejó deslizarse nuevamente en su lugar y el peritoneo se cerró con suturas y grapas para heridas. Los ratones se dividieron en 8 grupos de ratones cada uno después de la inyección de células; el grupo de vehículo/vehículo comprendió 12 ratones y los otros grupos comprendieron 8 y 9. Los ratones comenzaron a recibir los tratamientos orales con fármacos de prueba 48 horas después de la inyección de células.

Tabla 35

Grupo No.	No. de Animales	Tratamiento	Dosis Diaria
1	12	vehículo de HPMC al 1%; vehículo de cremofor	N/A
2	9	Sorafenib; vehículo de HPMC al 1%	30 mg/kg/día
3	8	AC; vehículo de cremofor	180 µmol/kg/día
4	8	AC + sorafenib	180 µmol/kg/día; 20 mg/kg/día
5	8	AK; vehículo de cremofor	360 µmol/kg/día
6	9	AK + sorafenib	360 µmol/kg/día; 20 mg/kg/día
7	8	AB; vehículo de cremofor	360 µmol/kg/día
8	9	AB + sorafenib	360 µmol/kg/día; 20 mg/kg/día

Los compuestos de prueba, sorafenib, y los vehículos se administraron por medio de la administración forzada oral. El sorafenib o su vehículo que contenía Cremophor^{MR} se administraron en la mañana y los compuestos de la invención o su vehículo de HPMC se administraron en la tarde cada día; todos los animales recibieron dos tratamientos de alimentación forzada de fármacos o vehículos apropiados diariamente. En el grupo con sorafenib como el único agente de prueba activo, la dosis diaria fue 30 mg/kg; cuando se combinó con los compuestos de la invención, la dosis de sorafenib se redujo a 20 mg/kg debido a que la tolerabilidad de la combinación era desconocida y también debido a una posible actividad anticáncer mejorada de los compuestos de la invención combinados con una dosis más baja de sorafenib sobre una dosis más alta de sorafenib solo demostraría más claramente la actividad ventajosa de los

compuestos de la invención.

Los ratones se sacrificaron en el día 35 después de que 2 de los 12 ratones iniciales tratados con vehículo habían muerto de un progreso de tumores; los hígados se retiraron y se fotografiaron y los tumores se diseccionaron para la medición y la ponderación.

Resultados

Todos los ratones tratados con vehículo desarrollaron tumores, con un peso medio de aproximadamente 2 gramos al momento del sacrificio. El sorafenib (30 mg/kg/día) como un agente individual redujo el tamaño de los tumores por más de 50%. Los compuestos AC y AB solos también redujeron el tamaño de tumores por más de 50%; el AK solo produjo una reducción numérica pero no estadísticamente significativa en el tamaño de tumores contra el vehículo. La adición de sorafenib (20 mg/kg/día) a los compuestos de la invención dio por resultado una mejor inhibición del crecimiento de tumores que aquella lograda con el sorafenib solo a 30 mg/kg/día. Las combinaciones de AC o AB con sorafenib produjeron regresiones más completas (no se detectó un tumor viable en la necropsia) que los tratamientos con agentes individuales. Todos los tratamientos incluyendo las combinaciones fueron bien tolerados como se indicó por el mantenimiento del peso corporal por toda la duración completa del estudio.

Tabla 36. Efectos de los compuestos de la invención solos y en combinación con sorafenib sobre el crecimiento de carcinoma hepatocelular en ratones desnudos

Tratamiento	N	Peso del Tumor (g) Medio $\pm$ SEM	Regresión Completa s	Peso Corporal (g) Medio $\pm$ SEM	
				Inicial	Final
Vehículo	10	2.03 $\pm$ 0.37	0	26.0 $\pm$ 0.4	26.4 $\pm$ 0.5
Sorafenib	9	0.81 $\pm$ 0.20*	1	25.9 $\pm$ 0.7	24.9 $\pm$ 0.4
AC	8	0.49 $\pm$ 0.17 *	2	25.4 $\pm$ 0.5	25.6 $\pm$ 0.7
AC + Sorafenib	8	0.17 $\pm$ 0.07 * ⁺	4	24.9 $\pm$ 0.5	25.2 $\pm$ 0.9
AK	8	1.56 $\pm$ 0.39	2	25.9 $\pm$ 0.7	24.9 $\pm$ 0.9
AK + Sorafenib	9	0.48 $\pm$ 0.22 *	2	25.1 $\pm$ 0.7	25.1 $\pm$ 1.3
AB	8	0.88 $\pm$ 0.33 *	2	26.2 $\pm$ 0.7	26.0 $\pm$ 0.9
AB + Sorafenib	9	0.38 $\pm$ 0.18*	6	25.3 $\pm$ 0.7	25.7 $\pm$ 0.8
* = menor que el grupo del Vehículo, P<0.02 + = menor que el grupo de Sorafenib, p<0.02					

EJEMPLO S: Examen in vitro por la actividad anticancerosa contra el cáncer de mama de murino 4T1 y el cáncer de próstata de humano PC-3

Los compuestos de la invención se examinaron por la capacidad para aniquilar o inhibir la proliferación de líneas de células cancerosas in vitro, como un complemento para estudios in vivo en subconjuntos de compuestos que demuestran eficacia anticancerosa in vivo, en dosis que fueron bien toleradas después de la administración ya sea oral o intraperitoneal.

La actividad anticancerosa contra células cancerosas de mama de murino 4T1 se evaluó in vitro al sembrar 1×10^4 células/pocillo en placas de cultivo de fondo plano, luego tratar con concentraciones seleccionadas de 1 μ M o 5 μ M de los compuestos durante 18 horas después de la colocación en placas. Luego 10 μ L de reactivo de tinte Wst1, un indicador

de tinte de tetrazolio para la muerte celular, se agregaron/pocillo y se incubaron durante aproximadamente 2 horas antes de someterse a ensayo en el lector de microplacas Biotek EL800 Universal^{MR} (450 nm, referencia 630 nm).

La actividad contra las células cancerosas de próstata de humano PC3 in vitro se evaluó por medio de un método similar. Las células cancerosas de próstata PC-3 se colocaron a 2×10^4 células/pocillo en placas de cultivo de tejido de fondo plano de 96 pocillos y se incubaron durante aproximadamente 20 horas con vehículo o compuestos de prueba en concentraciones de 0.4, 0.5 o 2.5 μM como se indicó para los compuestos específicos en la columna derecha de la Tabla 37. 1/10 del volumen del tinte Wst1 se agregó/pocillo y se incubó durante dos horas en la incubadora de cultivo de células. Las muestras se analizaron por triplicado en un Lector de Microplacas EL800 Universal^{MR} a 450 nm, longitud de onda de referencia 630nm.

Los valores numéricos en la Tabla 37 representan el porcentaje de supervivencia de células cancerosas en relación con las células tratadas con vehículo en las concentraciones indicadas, en donde los valores bajo 100 indican una actividad citotóxica anticancerosa en las concentraciones de fármacos sometidas a prueba.

Tabla 37

Compuesto	4T1 1 μM	4T1 5 μM	PC-3, [μM]	
Control	(100 %)	(100 %)	(100%)	0
CH	45.2	27.2	102	0.4 μM
CI	28.3	19.1	77.9	0.4 μM
CJ	22.6	24.1	53.7	0.4 μM
CK	62.5	45.3	51.4	0.5 μM
CL	25.6	19.5	58.1	0.4 μM
AL	16.6	18.3	61.6	0.4 μM
AM	24.3	29.5	58.5	0.4 μM
EI	95	45.8	31.2	2.5 μM
AG			18.4	2.5 μM
CO	28.4	55.6	77.1	0.4 μM
AR	25.4	47	57	0.4 μM
AN	26.6	50.3	75.9	0.4 μM
AD	21.6	51.1	54.7	0.4 μM
CX	25.1	20.7	45.9	0.4 μM
BH	21	19.3	98.5	0.4 μM
CV	25.7	16.9	73.8	0.5 μM
AZ	52.2	29.1	95.4	0.4 μM
CW	25.1	18.4	98.5	0.4 μM

ES 2 790 675 T3

Compuesto	4T1 1μM	4T1 5μM	PC-3, [μM]	
Control	(100 %)	(100 %)	(100%)	0
BE	23.1	18.7	99.1	0.4μM
BF	17.2	19	92.8	0.4μM
BG	17.4	17.8	99.1	0.4μM
DA	17.6	18.4	95.7	0.4μM
BJ	16.9	31.3	23.9	0.4μM
BI	30	17.3	110.9	0.4μM
DB	20.1	22.2	24.7	0.4μM
BA	71.7	219.6	42.4	1.5μM
CY	24.5	29.1	40.5	0.4μM
CZ	50.6	28.3	96.7	0.4μM
CP	82.6	38	35.6	2.5μM
CQ	71.9	57.9	95.8	2.5μM
CR	109.9	31.8	53.2	2.5μM
CS			41.3	2.5μM
CT			34.5	2.5μM
CU			37.6	2.5μM
BR	105.5	122.4		
CM	104.5	221.4	37.8	5μM
BB	59.6	41.1	16.3	2.5μM
BC	96.9	47.2	26	2.5μM
AJ	22.4	21.1	18.5	0.4μM
BD	25.5	27.7	29.3	0.4μM
BS	104.8	117.4		
BT	119.2	120.9		
DW	102.4	193.9		
DX	112.2	104.8		
AI	16.2	17.9	36.4	0.4μM
DY	88.9	60.5	16.1	5μM
DZ	23.7	17.4	84.8	0.4μM
EA	31.1	36.8	108	0.4μM
EE	24	18.1	34	0.4μM
EF	15.6	23.7	16.7	0.4μM
EG	34.7	27.7	92.2	0.4μM
EB			94.4	2.5μM
EC			94.6	2.5μM
DC	110.3	96.7		
AO	28.9	18.6	35	0.4μM

ES 2 790 675 T3

Compuesto	4T1 1μM	4T1 5μM	PC-3, [μM]	
Control	(100 %)	(100 %)	(100%)	0
DI	107.5	126.1		
DK	101.8	87.6		
DL	70.9	21	43	2.5μM
DN	103.5	56.7	31.7	2.5μM
DP	72.5	25.4	37.5	2.5μM
AP	109.7	246.1		
DD	97.4	104.1		
DE	60.1	28.6	42	2.5μM
DF	27.1	20.8	101.9	0.4μM
DJ	89	66.9	85.9	2.5μM
DM	128.1	47.8	45.6	2.5μM
DO	116.2	35.2	59.2	2.5μM
DR	77.9	27.2	31.5	2.5μM
DQ	99.5	122.3		
AA	69.1	31.2	82.6	1.5μM
AC	23.3	19.3	61.5	0.4μM
DS	35.6	25.5	70	0.4μM
AF	24.7	25.6	19.1	0.4μM
BU	17.6	21.4	24	0.4μM
BV	23.7	23.3	31.6	0.4μM
BK			29.2	0.4μM
BL			106.3	0.4μM
DG	105.2	94.7		
DH	96.6	112.3		
AQ	94.8	92.7		
BV	115	100.6		
BW	122.6	235.7		
BX	116.3	116		
EH	115.8	128		
BY	107.4	209.4	96.6	2.5μM
BZ	122.2	259.8		
CA	107.6	108.6		
FO	106.2	145.9		
FP	116.2	116.2		
FQ	110	98		
AU	93	23.2	32.4	2.5μM
FV	104.1	101.2		

ES 2 790 675 T3

Compuesto	4T1 1μM	4T1 5μM	PC-3, [μM]	
Control	(100 %)	(100 %)	(100%)	0
EK	116.4	114.2		
EL	108	39.4	41.8	2.5μM
FS	121.5	107.3		
EM	105.7	93		
FT	112.8	27.6	41.1	2.5μM
EW	21.2	18.9	14.1	0.4μM
FU	118.3	105.5		
CB	104.6	102.1		
CC	109.5	99.5		
FW			98.1	5μM
FX	111.6	96.6		
AS	94.6	23.1	31.1	2.5μM
FR			100.9	2.5μM
AV	136.2	30	38.2	2.5μM
AW	44.2	18	38.2	0.4μM
AX	24.3	18	31.2	0.4μM
EN	93.3	89.8		
AY	131.3	34.5	50.4	2.5μM
CN	32.5	18.8		0.4μM
FN	92.9	79.4		
FM				
AT	31.7	18.7	34.6	0.4μM
BO	20.7	18.6	13.4	0.4μM
FL	27.7	21.4	41.2	0.4μM
FD	106.2	111.7	112.1	5μM
FB	92.7	90	97.7	2.5μM
FC	115.4	122.9		
FH	100.9	102	89	5μM
FF	103.4	102.2	93	5μM
FE	107.5	31.7	34.2	5μM
FY	95.2	26.8	36	2.5μM
BP	33.6	23.3	50.5	0.5μM
FG	85.7	25.5	39.2	1.5μM
FZ	91.4	56.6	32.7	5μM
GA	97.1	35.5	41.3	1.5μM
FI	26.5	26.7	35.2	0.5μM
GB	97	22.6	36.4	1.5μM

Compuesto	4T1 1 μ M	4T1 5 μ M	PC-3, [μ M]	
Control	(100 %)	(100 %)	(100%)	0
CD			16.6	2.5 μ M
CE			16.2	2.5 μ M
BQ			21.4	2.5 μ M
FJ	38.1	24.5	38.6	0.5 μ M
FK	23.6	15.6	35.5	0.5 μ M
GC	84.8	21.1	19.8	2.5 μ M
CF	96.7	28.6	126.4	2.5 μ M
GD			24.3	2.5 μ M

EJEMPLO T: Efectos de los compuestos de la invención de resistencia de células cancerosas de próstata de humano a agentes quimioterapéuticos citotóxicos in vitro

La terapia contra el cáncer es obstaculizada por la resistencia inherente o adquirida de un tumor a agentes anticancerosos, citotóxicos, individuales. Un mecanismo de la resistencia de células cancerosas a agentes quimioterapéuticos tales como antraciclinas, compuestos de platino, alcaloides de vinca, taxanos y algunos inhibidores de tirosina cinasa, es secuestrar agentes anticancerosos en lisosomas o vacuolas ácidas relacionadas. Los compuestos de la invención se someten a prueba in vitro por su capacidad para incrementar la sensibilidad a otras diversas clases de agentes anticancerosos a los cuales las células de cáncer de próstata PC-3 son relativamente resistentes in vitro e in vivo.

Las células de cáncer de próstata PC-3 se colocaron en placas a 2×10^4 células/pocillo en placas de cultivo de tejido de fondo plano de 96 pocillos y se incubaron aproximadamente 20 horas. Las células se trataron con una concentración subóptima anticipada de compuestos de prueba para la aniquilación de células como un agente individual durante aproximadamente 30 minutos. Los agentes quimioterapéuticos (doxorrubicina, oxaliplatina, paclitaxel o vincristina en concentraciones subóptimas para la aniquilación de células PC-3) se agregaron y las células PC-3 se incubaron durante 72 horas adicionales antes de someterse a ensayo utilizando el reactivo Wst1. 1/10 del volumen del tinte Wst1 se agregó/pocillo y se incubó durante dos horas en la incubadora de cultivo de células. Las muestras se analizaron por triplicado en un Lector de Microplacas EL800 Universal^{MR} a 450 nm, longitud de onda de referencia 630 nm.

En la Tabla 38, los valores numéricos en la columna titulada "Sin Quimio" representan el porcentaje de supervivencia de células después de la exposición a los compuestos de la invención en concentraciones indicadas a la izquierda de esa columna. En las columnas tituladas con los nombres de los cuatro agentes quimioterapéuticos, los valores más bajos que los valores de "Sin Quimio" correspondientes indican una mejor actividad anticancerosa de la combinación específica del agente citotóxico en combinación con un compuesto de la invención que se obtuvo con cualquier clase de compuesto solo. En las concentraciones indicadas, la actividad mínima de los agentes quimioterapéuticos solos durante 72 horas de exposición se normalizó a 100% por la claridad en el discernimiento de efectos sinérgicos o aditivos de los compuestos de la invención. Los resultados indican que, en las concentraciones sometidas a prueba, un amplio rango de compuestos de la invención incrementan la sensibilidad de células cancerosas a uno o más de los agentes quimioterapéuticos, citotóxicos, sometidos a prueba doxorrubicina, oxaliplatino, paclitaxel o vincristina.

Tabla 38: Citotoxicidad de concentraciones subóptimas de los compuestos de la invención solos y combinados con agentes quimioterapéuticos citotóxicos

Compuesto	(μM)	Sin Quimio	Doxorrubicina 3.5 μM	Oxaliplatina 100 μM	Paclitaxel 50 μM	Vincristina 100 nM
Vehículo		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
CH	0.4 μM	102	62.8	101.1	84.6	67.4
CI	0.4 μM	77.9	67.6	21.8	48.7	33.8
CJ	0.4 μM	53.7	18.9	19.7	51.7	16.9
CK	0.5 μM	51.4	111.6	143	64.2	138.2
CL	0.4 μM	58.1	22.6	23.2	50.3	27.7
AL	0.4 μM	61.6	21.9	21.9	51.8	28.1
AM	0.4 μM	58.5	24.7	25.4	54.8	26
EI	2.5 μM	31.2	66.1	75.1	50.1	69.5
AG	2.5 μM	18.4	21.1	27.1	21.8	17.1
CO	0.4 μM	77.1	28.4	29.2	51.6	32.8
AR	0.4 μM	57	22.4	24.1	54.1	24.2
AN	0.4 μM	75.9	28.2	24.7	45.8	67.3
AD	0.4 μM	54.7	23.9	23.1	46.1	46.7
CX	0.4 μM	45.9	21.7	22.2	48.2	38.1

ES 2 790 675 T3

	BH	0.4 µM	98.5	35.7	30.6	61	71.6
5	CV	0.5 µM	73.8	36.2	30.6	21.4	36.1
	AZ	0.4 µM	95.4	33.6	26.9	54.1	71.2
10	CW	0.4 µM	98.5	31.9	26.6	55.9	69.4
	BE	0.4 µM	99.1	44.1	41.2	64	74.9
15	BF	0.4 µM	92.8	40.9	37.2	57.1	74.1
	BG	0.4 µM	99.1	40.1	36.2	59.2	71.1
20	DA	0.4 µM	95.7	82.8	91.3	100.8	19.1
	BJ	0.4 µM	23.9	56.8	64.1	50.2	50.8
25	BI	0.4 µM	110.9	76.6	84.3	71.7	81.7
	DB	0.4 µM	24.7	56	62.3	40.3	29.6
30	BA	1.5 µM	42.4	167.3	146.7	145.7	148.7
	CY	0.4 µM	40.5	76.6	84.3	71.7	81.7
35	CZ	0.4 µM	96.7	89.1	91.1	101.9	90.3
	CP	2.5 µM	35.6	72.4	76.5	74.5	48.2
40	CQ	2.5 µM	95.8	86.5	93.8	34.8	47.1
	CR	2.5 µM	53.2	87.6	89.3	93.4	86.9
45	CS	2.5 µM	41.3	79	84.2	69.7	82.8
	CT	2.5 µM	34.5	63.2	71.9	46.3	46.3
50	CU	2.5 µM	37.6	65	74.9	100.2	56.7
	CM	5 µM	37.8	72.6	78.1	74.8	81.3
55	BB	2.5 µM	16.3	20.4	24.7	25	17.2
	BC	2.5 µM	26	32.6	32.3	29.8	28.9
60	AJ	0.4 µM	18.5	33.1	22.5	20.8	20.1

ES 2 790 675 T3

5	BD	0.4 µM	29.3	66.1	61.3	28.4	33.3
	AI	0.4 µM	36.4	80.8	89	96.1	64.9
	DY	5 µM	16.1	21.2	20.6	23.3	18.3
10	DZ	0.4 µM	84.8	85.6	86.7	71.8	89
	EA	0.4 µM	108	87.8	89	73.5	84.5
15	EE	0.4 µM	34	66.4	70.8	45.3	47.1
	EF	0.4 µM	16.7	31.3	21.7	24.3	23.4
20	EG	0.4 µM	92.2	91.3	96.2	95.3	88.5
	EB	2.5 µM	94.4	93.4	98.8	143.3	98.2
25	EC	2.5 µM	94.6	82.8	100.4	136.8	91.6
	AO	0.4 µM	35	80.7	91	93.1	91.1
30	DL	2.5 µM	43	193.5	172.6	164.8	164.9
	DN	2.5 µM	31.7	64.1	78	64.7	72.3
35	DP	2.5 µM	37.5	65.3	77.4	64.6	74.1
	DE	2.5 µM	42	69.3	84.7	68.6	74
40	DF	0.4 µM	101.9	88.7	96.5	89.4	95.4
	DJ	2.5 µM	85.9	116.2	137.1	137.1	115.3
45	DM	2.5 µM	45.6	79.2	91.1	105.4	92.1
	DO	2.5 µM	59.2	79.9	89.9	93.4	90.1
50	DR	2.5 µM	31.5	59.9	68.7	49.2	35.5
	AA	1.5 µM	82.6	38.6	31	22.2	43
55	AC	0.4 µM	61.5	32.8	30	14	34.1
	DS	0.4 µM	70	86.4	97	97.1	98.6
60	AF	0.4 µM	19.1	35	32.4	25.2	22.6
	BU	0.4 µM	24	48.1	57.2	31	26.7

ES 2 790 675 T3

5	DV	0.4 µM	31.6	76.7	61.9	23.3	32.2
	BK	0.4 µM	29.2	32.1	27.3	20.6	28.3
	BL	0.4 µM	106.3	135.5	120	141.4	111.2
10	BY	2.5 µM	96.6	98.4	101.1	99.9	94.1
	AU	2.5 µM	32.4	25.7	41.1	34.2	32
	EL	2.5 µM	41.8	73.7	99.4	86.1	70.8
15	FT	2.5 µM	41.1	74.4	94.2	85.2	78.3
	EW	0.4 µM	14.1	20	16.6	21.9	14.8
	FW	5 µM	98.1	102.7	109.6	128.5	104.6
20	AS	2.5 µM	31.1	51.1	55.5	36.8	30.8
	FR	2.5 µM	100.9	93.2	102.5	102.5	99.1
	AV	2.5 µM	38.2	62.6	59.3	34.4	37.2
25	AW	0.4 µM	38.2	59.5	70	51.3	33.6
	AX	0.4 µM	31.2	57.9	49.5	26.7	31.5
	AY	2.5 µM	50.4	78.9	92	90.1	78.7
30	AT	0.4 µM	34.6	65.4	76.8	57.4	32.9
	BO	0.4 µM	13.4	82.4	28.4	28.2	18.4
	FL	0.4 µM	41.2	81.3	87.9	92.8	69.7
35	FD	5 µM	112.1	101	85.3	95.6	98.7
	FB	2.5 µM	97.7	89.1	95.5	93.2	98.6
	FH	5 µM	89	79.6	82.3	131.8	114.9
40	FF	5 µM	93	90.7	95.2	136.1	110.1
	FE	5 µM	34.2	46.8	67.6	113.7	37.3
	FY	2.5 µM	36	74.6	91.5	91	80.1
45	BP	0.5 µM	50.5	79.1	113.6	95.1	93
50							
55							

ES 2 790 675 T3

5	FG	1.5 µM	39.2	65.7	85.5	47.2	41
	FZ	5 µM	32.7	39.6	67.7	114.8	38.5
	GA	1.5 µM	41.3	82.2	91.8	109.2	84.2
	FI	0.5 µM	35.2	79.8	91.4	84	73.7
10	GB	1.5 µM	36.4	52.8	76.2	24	38.8
	CD	2.5 µM	16.6	19.5	20.1	23.2	17.1
	CE	2.5 µM	16.2	44.3	18.8	23.5	15.6
	BQ	2.5 µM	21.4	48.5	25.1	26.9	21.4
15	FJ	0.5 µM	38.6	75.1	93	97.3	82.2
	FK	0.5 µM	35.5	47.4	62	18	39
	GC	2.5 µM	19.8	59.5	63.2	30.3	26.4
	CF	2.5 µM	126.4	68.8	83.5	70.3	75.3
20	GD	2.5 µM	24.3	39.5	26.7	27	23.5

25

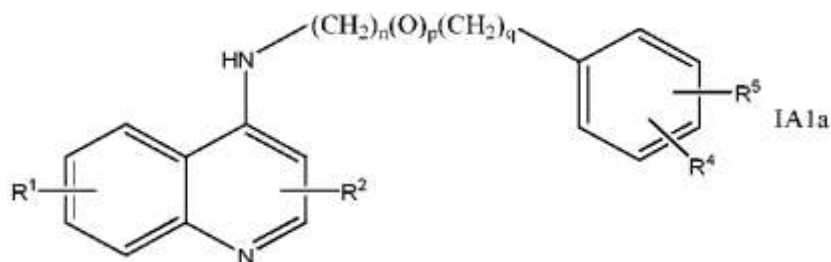
30

35

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula IA1a o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



caracterizado porque: n es 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

p es 1;

q es 0;

R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno; y

R⁵ es alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono no sustituidos o sustituidos por fenilo;

o en donde n es 0;

p es 0;

q es 1;

R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o halo; y

R⁵ es alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, fenoxi o alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituidos por fenilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se representa por la Fórmula IA1a, caracterizado porque n es 0;

P es 0;

Q es 1;

R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o halo; y

R⁵ es alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; fenoxi o alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituidos por fenilo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, N-[3-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, N-(3-fenoxibencil)quinolin-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, seleccionado del grupo que consiste en:

N-{3-[2-(Hexiloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina,

N-{2-[2-(Hexiloxi)fenoxi]etil}quinolin-4-amina,

N-{4-[2-(Hexiloxi)fenoxi]butil}quinolin-4-amina,

N-[3-(2-Etoxifenoxi)propil]quinolin-4-amina,

N-[3-(2-Metoxifenoxi)propil]quinolin-4-amina,

N-{3-[2-(Benciloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina,

N-[8-(3-Metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina,

N-{4-[3-(Hexiloxi)fenoxi]butil}quinolin-4-amina,

N-{3-[3-(Hexiloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina,

N-{2-[3-(Hexiloxi)fenoxi]etil}quinolin-4-amina,

N-[8-(4-Metoxifenoxi)octil]quinolin-4-amina,

N-[6-(4-Metoxifenoxi)hexil]quinolin-4-amina,

N-{2-[4-(Hexiloxi)fenoxi]etil}quinolin-4-amina,

N-{3-[4-(Hexiloxi)fenoxi]propil}quinolin-4-amina,

N-{4-[4-(Hexiloxi)fenoxi]butil}quinolin-4-amina,

N-[4-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina,

N-[2-(Hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina,

N-[3-Fluoro-4-(hexiloxi)bencil]quinolin-4-amina,

N-[4-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina,

N-[3-(Deciloxi)bencil]quinolin-4-amina,

N-[3-(Benciloxi)bencil]quinolin-4-amina,
N-(3-Fenetoxibencil)quinolin-4-amina,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 6. El compuesto o la sal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neoplásica y una infección fúngica.
- 10 7. El compuesto o la sal para usar de conformidad con la reivindicación 6, caracterizados porque la enfermedad es una enfermedad inflamatoria.
8. El compuesto o la sal para usar de conformidad con la reivindicación 7, caracterizados porque la enfermedad inflamatoria es una condición inflamatoria de la piel o un trastorno autoinmune sistémico.
- 15 9. El compuesto o la sal para usar de conformidad con la reivindicación 8, caracterizados porque la condición inflamatoria de la piel se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, dermatitis psoriásica, eccema, dermatitis atópica e impétigo.
- 20 10. El compuesto o la sal para usar de conformidad con la reivindicación 8, caracterizados porque el , trastorno autoinmune sistémico se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, lupus eritematoso discoide, artritis psoriásica, vasculitis, síndrome de Sjogrens, esclerodermia, hepatitis autoinmune y esclerosis múltiple.
- 25 11. El compuesto o la sal para usar de conformidad con la reivindicación 6, caracterizados porque la enfermedad es una enfermedad neoplásica.
12. El compuesto o la sal para usar de conformidad con la reivindicación 11, caracterizados porque la enfermedad neoplásica es un cáncer hematológico o un tumor sólido.
- 30 13. El compuesto o la sal para usar de conformidad con la reivindicación 6, caracterizados porque la enfermedad es una infección con un hongo.
- 35 14. El compuesto o la sal para usar de conformidad con la reivindicación 13, caracterizados porque el hongo se selecciona del grupo que consiste en *Candida*, *Saccharomyces*, *Trichophyton*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* y *Rhizopus*.
- 40 15. El compuesto o la sal para usar de conformidad con la reivindicación 14, caracterizados porque *Candida* es *Candida albicans* o *Candida glabrata*, *Saccharomyces* es *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichophyton* es *Trichophyton rubrum*, *Cryptococcus* es *Cryptococcus neoformans*, opcionalmente *C. neoformans* serotipo D o serotipo A, o *Aspergillus* es *Aspergillus fumigatus*.