



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 839**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00938205 .2**

86 Fecha de presentación : **08.06.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1198232**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.04.2002**

54 Título: **Imidazoquinolinas sustituidas con urea.**

30 Prioridad: **10.06.1999 US 138365 P**
07.06.2000 US 589236

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **3M Innovative Properties Company**
3M Center, P.O. Box 33427
St. Paul, Minnesota 55133-3427, US

72 Inventor/es: **Crooks, Stephen, L.;**
Merrill, Bryon, A. y
Rice, Michael, J.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Imidazoquinolinas sustituidas con urea.

Esta invención se refiere a compuestos de imidazoquinolina que tienen un sustituyente en la posición 1 y que contienen una funcionalidad urea, tiourea, acilurea o sulfonilurea, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de imidazoquinolina que tienen una funcionalidad carbamato en la posición 1. La presente memoria descriptiva también describe el uso de estos compuestos para preparar un medicamento útil como inmunomodulador, para inducir la biosíntesis de la citoquinas en animales y en el tratamiento de enfermedades, incluyendo enfermedades virales y neoplásicas.

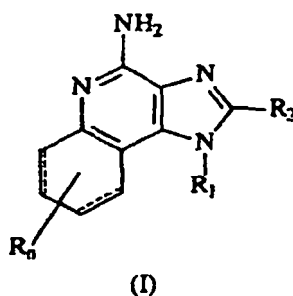
El primer informe fiable acerca del sistema de anillos de 1H-imidazo[4,5-c]quinolina, Backman *et al.*, *J. Org. Chem.* 15, 1278-1284 (1950) describe la síntesis de 1-(6-metoxi-8-quinolinil)-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina para un uso posible como agente antimalárico. Posteriormente, se indicó la síntesis de diversas 1H-imidazo[4,5-c]quinolinas sustituidas. Por ejemplo, Jain *et al.*, *J. Med. Chem.*, 11, pp. 87-92 (1968), sintetizaron el compuesto 1-[2-(4-piperidil)etil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina como posible agente anticonvulsivo y cardiovascular. Además, Baranov *et al.*, *Chem. Abs.* 85, 94362 (1976), han informado sobre varias 2-oxoimidazo[4,5-c]quinolinas, y Berenyi *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.* 18, 1537-1540 (1981), han indicado ciertas 2-oxoimidazo[4,5-c]quinolinas.

Posteriormente, se ha descubierto que ciertas 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas y sus derivados 1- y 2-sustituidos son útiles como agentes antivirales, broncodilatadores e inmunomoduladores. Éstos se describen, entre otros, en las patentes de EEUU n° 4.689.338; 4.698.348; 4.929.624; 5.037.986; 5.268.376; 5.346.905; y 5.389.640, incorporándose todas ellas en este documento como referencia.

Continúa habiendo interés en el sistema de anillos de imidazoquinolina. Por ejemplo, el documento EP 894 797 describe compuestos de tipo imidazoquinolina que llevan un sustituyente que contiene amida en la posición 1. La memoria descriptiva de esta patente enseña que los compuestos activos de esta serie requieren un sustituyente amina terminal que puede incorporarse en un anillo heterocíclico. Como otro ejemplo, el documento WO 00/09506 describe compuestos de imidazopiridina e imidazoquinolina que pueden tener un sustituyente que contiene amida o urea en la posición 1. Los compuestos descritos en esta publicación como compuestos de utilidad contienen un sustituyente en posición 1 en el que el nitrógeno de la amida o urea forma parte de un anillo heterocíclico. A pesar de estos intentos de identificar compuestos que son útiles como modificadores de la respuesta inmunológica, existe una necesidad actual de compuestos que tengan la capacidad de modular la respuesta inmunológica, mediante la inducción de la biosíntesis de citoquinas u otros mecanismos.

El documento JP-A-9208584 se refiere a un derivado de amida definido, por ejemplo, 1-(3-[4-(difenilmetoxi)-1-piperidinacetil]amino}propil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-4-amina. Se dice que los derivados amida tienen actividad antihistamínica y actividad inhibidora contra la infiltración de leucocitos eosinófilos, y se dice que son capaces de inhibir reacciones alérgicas tanto inmediatas como retardadas.

Se han encontrado compuestos que son útiles para inducir la biosíntesis de citoquinas en animales. Por consiguiente, esta invención proporciona compuestos de imidazoquinolina y tetrahidroimidazoquinolina de Fórmula (I):



en la que R₁, R₂, y R son como se definen más adelante. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (Ia), teniendo dichos compuestos la misma fórmula de estructura general que los compuestos (I) anteriores.

Los compuestos de Fórmulas (I) y (Ia) son útiles como modificadores de la respuesta inmune debido a su capacidad de inducir la biosíntesis de citoquinas y modular de otra manera la respuesta inmune cuando se administran a animales. Esto hace que los compuestos sean útiles en el tratamiento de una diversidad de afecciones, por ejemplo, enfermedades virales tumores que responden estos cambios en la respuesta inmune.

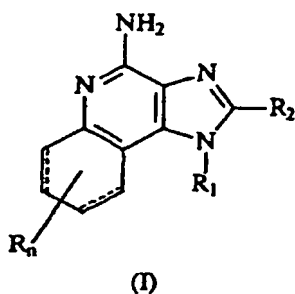
La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de Fórmula (I) o (Ia). La presente memoria descriptiva también describe el uso de estos compuestos para preparar un medicamento útil en métodos de inducción en la biosíntesis de citoquinas en un animal, para tratar

una infección viral en un animal y/o para tratar una enfermedad neoplásica en un animal mediante la administración de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) al animal.

Además, se describen métodos para sintetizar los compuestos de la invención e intermedios útiles en la síntesis de estos compuestos.

Como se ha mencionado anteriormente, se ha descubierto que ciertos compuestos inducen la biosíntesis de citoquinas en animales. Tales compuestos se representan por las Fórmulas (I) y (Ia) que se muestran a continuación.

La invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



en la que

R_1 es -alquil-NR₃-CY-NR₅-X-R₄ o -alquenil-NR₃-CY-NR₅-X-R₄ donde

Y es =O o =S;

X es un enlace, -CO- o -SO₂-;

R_4 es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo o alquenilo, pudiendo estar cada uno de ellos sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

-alquilo;

-alquenilo;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-arilo sustituido;

-heteroarilo sustituido;

-heterociclilo sustituido;

-O-alquilo;

-O-(alquil)₀₋₁-arilo;

-O-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;

-O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;

-O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;

-O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;

-O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;

-COOH;

-CO-O-alquilo;

ES 2 270 839 T3

-CO-alquilo;

-S(O)₀₋₂-alquilo;

5 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;

10 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;

15 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;

-(alquil)₀₋₁-NR₃R₃;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-O-alquilo;

20 -(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-alquilo;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-arilo;

25 -(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-arilo sustituido;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroarilo;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroarilo sustituido;

30 -N₃;

-halógeno;

35 -haloalquilo;

-haloalcoxi;

-CO-haloalcoxi;

40 -NO₂;

-CN;

45 -OH; y

-SH; y en caso de alquilo, alqueno o heterociclilo, oxo;

con la condición de que cuando X es un enlace R₄ puede ser adicionalmente hidrógeno;

50 R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

-hidrógeno;

55 -alquilo;

-alqueno;

-arilo;

60 -arilo sustituido;

-heteroarilo;

65 -heteroarilo sustituido;

-alquil-O-alquilo;

ES 2 270 839 T3

-alquil-O-alqueno; y

-alquilo o alqueno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

-OH;

-halógeno;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

-CO-alquilo C₁-C₁₀;

-CO-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

-arilo;

-arilo sustituido;

-heteroarilo;

-heteroarilo sustituido;

-heterociclilo;

-heterociclilo sustituido;

-CO-arilo;

-CO-(arilo sustituido);

-CO-heteroarilo; y

-CO-(heteroarilo sustituido);

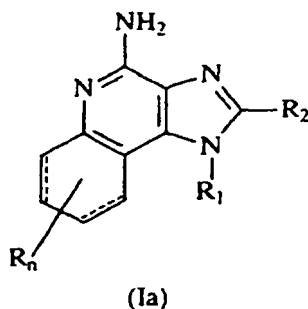
cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀ o R₄ y R₅ pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 3 a 7 miembros;

n es de 0 a 4 y cada R presente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alcoxí C₁₋₁₀, halógeno y trifluorometilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia):



en la que

R₁ es -alquil-NR₃-CO-O-R₄ o -alquénil-NR₃-CO-O-R₄;

ES 2 270 839 T3

R₄ es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo o alquenilo, pudiendo estar cada uno de ellos sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 5 -alquilo;
- alquenilo;
- arilo;
- 10 -heteroarilo;
- heterociclilo;
- arilo sustituido;
- 15 -heteroarilo sustituido;
- heterociclilo sustituido;
- 20 -O-alquilo;
- O-(alquil)₀₋₁-arilo;
- O-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;
- 25 -O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
- O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;
- 30 -O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;
- O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;
- COOH;
- 35 -CO-O-alquilo;
- CO-alquilo;
- 40 -S(O)₀₋₂-alquilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;
- 45 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;
- 50 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;
- S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;
- (alquil)₀₋₁-NR₃R₃;
- 55 -(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-O-alquilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₃-CO-alquilo;
- 60 -(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-arilo;
- (alquil)₀₋₁-NR₃-CO-arilo sustituido;
- (alquil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroarilo;
- 65 -(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroarilo sustituido;
- N₃;

ES 2 270 839 T3

-halógeno;

-haloalquilo;

5 -haloalcoxi;

-CO-haloalcoxi;

10 - NO₂;

-CN;

-OH; y

15 -SH; y en caso de alquilo, alquenilo o heterociclilo, oxo;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

20 -hidrógeno;

-alquilo;

-alquenilo;

25 -arilo;

-arilo sustituido;

-heteroarilo;

30 -heteroarilo sustituido;

-alquil-O-alquilo;

35 -alquil-O-alqueno; y

-alquilo o alqueno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

40 -OH;

-halógeno;

-N(R₃)₂;

45 -CO-N(R₃)₂;

-CO-alquilo C₁₋₁₀;

50 -CO-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

-arilo;

55 -arilo sustituido;

-heteroarilo;

-heteroarilo sustituido;

60 -heterociclilo;

-heterociclilo sustituido;

65 -CO-arilo;

-CO-(arilo sustituido);

-CO-heteroarilo; y

-CO-(heteroarilo sustituido);

5 cada R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-10} ;

n es de 0 a 4 y cada R presente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , halógeno y trifluorometilo,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preparación de los compuestos

15 Las imidazoquinolinas de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción I en el que R, R_1 , R_2 y n son como se han definido anteriormente.

En la etapa (1) del Esquema de Reacción I, una 4-cloro-3-nitroquinolina de Fórmula II se hace reaccionar con una amina de Fórmula R_1NH_2 en la que R_1 es como se ha definido anteriormente para proporcionar una 3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula III. La reacción puede realizarse mediante la adición de amina a una solución de un compuesto de 20 Fórmula II en un disolvente adecuado tal como cloroformo o diclorometano y opcionalmente con calentamiento. Muchas quinolinas de Fórmula II son compuestos conocidos (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 4.689.338 y las referencias citadas en ese documento).

25 En la etapa (2) del Esquema de Reacción I, una 3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula III se reduce para proporcionar una quinolina-3,4-diamina de Fórmula IV. Preferiblemente, la reducción se realiza usando un catalizador de hidrogenación heterogéneo convencional tal como platino sobre carbono o paladio sobre carbono. La reacción puede realizarse convenientemente en un aparato Parr y en un disolvente adecuado tal como alcohol isopropílico o tolueno.

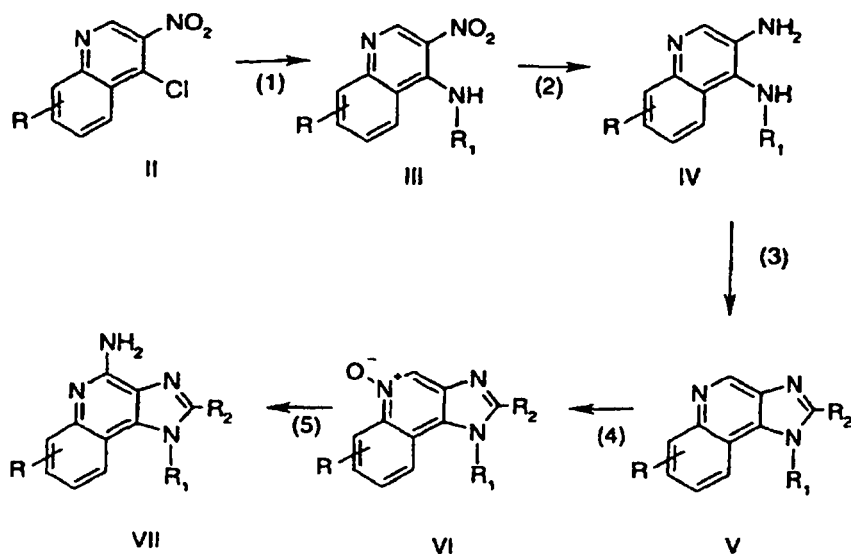
30 En la etapa (3) del Esquema de Reacción I, una quinolina-3,4-diamina de Fórmula IV se hace reaccionar con un ácido carboxílico o un equivalente del mismo para proporcionar una 1H-imidazo[4,5-c]quinolina de Fórmula V. Los equivalentes adecuados para el ácido carboxílico incluyen haluros de ácido, ortoésteres y alcanos de 1,1-dialcoxilalquilo. El ácido carboxílico o equivalente se selecciona de tal forma que proporcione el sustituyente R_2 deseado en un compuesto de Fórmula V. Por ejemplo, ortoformiato de trietilo proporcionará un compuesto en el 35 que R_2 es hidrógeno y ortoacetato de trietilo proporcionará un compuesto en el que R_2 es metilo. La reacción puede realizarse en ausencia de disolvente o en un disolvente inerte, tal como tolueno. La reacción se realiza con suficiente calentamiento para eliminar cualquier alcohol o agua formados como subproductos de la reacción.

40 En la etapa (4) del Esquema de Reacción I se oxida la 1H-imidazo[4,5-c]quinolina de Fórmula V para proporcionar un 5N-óxido de 1H-imidazo[4,5-c]quinolina de Fórmula VI usando un agente de oxidación convencional que es capaz de formar N-óxidos. Las condiciones de reacción preferidas implican hacer reaccionar una solución de un compuesto de Fórmula V en cloroformo con ácido 3-cloroperoxibenzoico en condiciones ambientales.

45 En la etapa (5) del Esquema de Reacción I se amina el 5N-óxido de 1H-imidazo[4,5-c]quinolina de Fórmula VI para proporcionar una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina de Fórmula VII, que es un subgénero de Fórmula I. La etapa (5) implica (i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula VI con un agente de acilación y después (ii) hacer reaccionar el producto con un agente de aminación. La parte (i) de la etapa (5) implica hacer reaccionar un N-óxido de Fórmula VI con un agente de acilación. Los agentes de acilación adecuados incluyen cloruros de alquil- o arilsulfonilo (por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo). Se prefieren los 50 cloruros de arilsulfonilo. El cloruro de *para*-toluenosulfonilo es el más preferido. La parte (ii) de la etapa (5) implica hacer reaccionar el producto de la parte (i) con un exceso de un agente de aminación. Los agentes de aminación adecuados incluyen amoniaco (por ejemplo, en forma de hidróxido de amonio) y sales de amonio (por ejemplo, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, fosfato de amonio). Se prefiere el hidróxido de amonio. La reacción se realiza preferiblemente disolviendo el N-óxido de Fórmula VI en un disolvente inerte tal como diclorometano, 55 añadiendo el agente de aminación a la solución y después añadiendo lentamente el agente de acilación. El producto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede aislarse utilizando métodos convencionales.

Como alternativa, la etapa (5) puede realizarse (i) haciendo reaccionar un N-óxido de Fórmula VI con un isocianato y después (ii) hidrolizando el producto resultante. La parte (i) implica hacer reaccionar el N-óxido con un isocianato, 60 en el que el grupo isocianato está unido a un grupo carbonilo. Los isocianatos preferidos incluyen isocianato de tricloroacetilo e isocianatos de aroflo, tal como isocianato de benzoílo. La reacción del isocianato con el N-óxido se realiza en condiciones sustancialmente anhidras añadiendo el isocianato a una solución del N-óxido en un disolvente inerte tal como cloroformo o diclorometano. La parte (ii) implica la hidrólisis del producto de la parte (i). La hidrólisis puede realizarse por métodos convencionales tales como calentamiento en presencia de agua o un alcohol inferior 65 opcionalmente en presencia de un catalizador tal como un hidróxido de metal alcalino o alcóxido inferior.

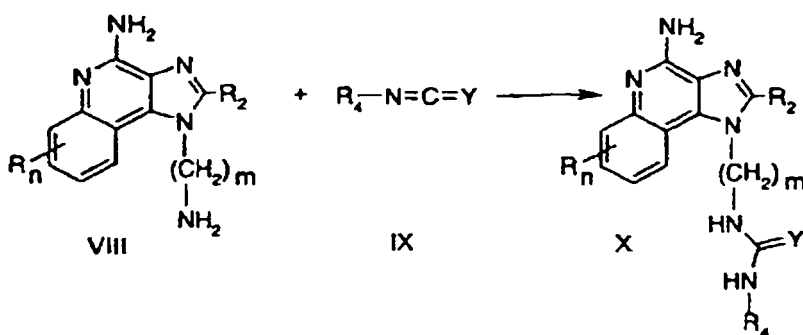
Esquema de reacción I



Los compuestos de la invención en los que el sustituyente R_1 contiene una urea o una tiourea también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción II en el que R , R_2 , R_4 y n son como se han definido anteriormente e Y es O o S y m es un número entero de 1 a 20.

En el Esquema de Reacción II se hace reaccionar una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con aminoalquilo de Fórmula VIII con un isocianato o tioisocianato de Fórmula IX para proporcionar un compuesto de Fórmula X que es un subgénero de Fórmula I. La reacción puede realizarse mediante la adición de una solución del (tio)isocianato en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una solución de un compuesto de Fórmula VIII, opcionalmente a una temperatura reducida. Muchas 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas de Fórmula VIII son compuestos conocidos (véase por ejemplo el documento US 6.069.149 (Nanba)); otras pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. Muchos isocianatos y tioisocianatos de Fórmula IX están disponibles en el mercado; otros pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. El producto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede aislarse utilizando métodos convencionales.

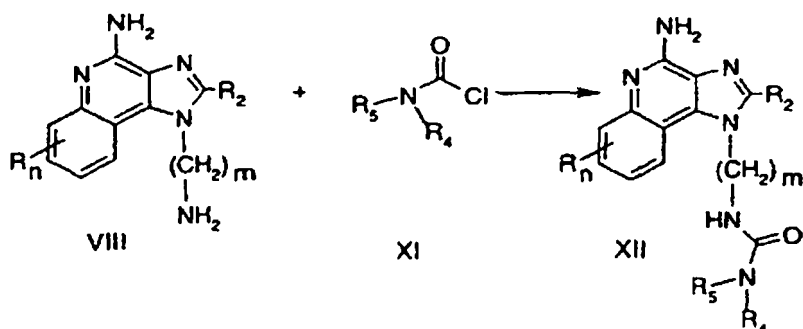
Esquema de Reacción II



Los compuestos de la invención en los que el sustituyente R_1 contiene una urea también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción III en el que R , R_2 , R_4 , R_5 y n son como se han definido anteriormente y m es un número entero de 1 a 20.

En el Esquema de Reacción III se hace reaccionar una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con aminoalquilo de Fórmula VIII con un cloruro de carbamoilo de Fórmula XI para proporcionar un compuesto de Fórmula XII que es un subgénero de Fórmula I. La reacción puede realizarse mediante la adición de una solución del cloruro de carbamoilo en un disolvente adecuado tal como piridina a una solución de un compuesto de Fórmula VIII a temperatura ambiente. Algunos cloruros de carbamoilo de Fórmula XI están disponibles en el mercado; otros pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. El producto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede aislarse usando métodos convencionales.

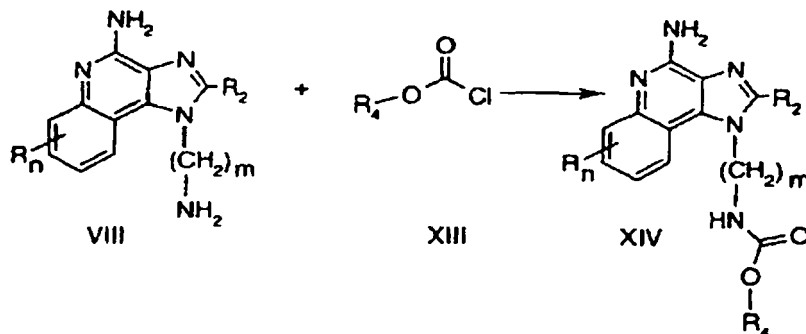
Esquema de Reacción III



Los compuestos de la invención en los que el sustituyente R₁ contiene un carbamato también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción IV en el que R, R₂, R₄, n y m son como se han definido anteriormente.

En el Esquema de Reacción IV se hace reaccionar una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con aminoalquilo de Fórmula VIII con un cloroformiato de Fórmula XIII para proporcionar un compuesto de Fórmula XIV que es un subgénero de Fórmula Ia. La reacción puede realizarse mediante la adición de una solución del cloroformiato en un disolvente adecuado tal como diclorometano o piridina a una solución de un compuesto de Fórmula VIII opcionalmente a una temperatura reducida. Muchos cloroformiatos de Fórmula XIII están disponibles en el mercado; otros pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. El producto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede aislarse utilizando métodos convencionales.

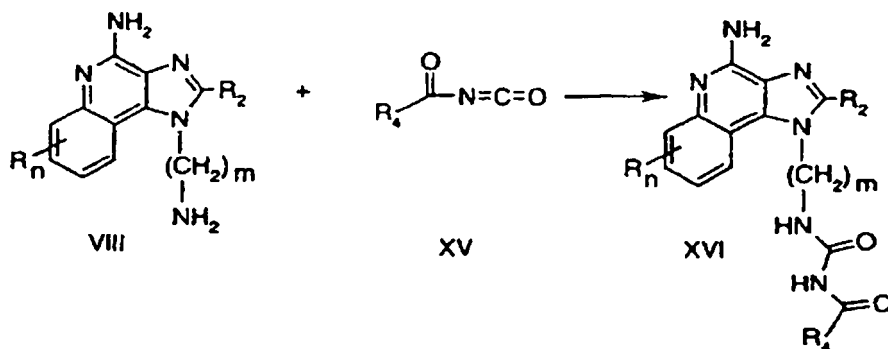
Esquema de Reacción IV



Los compuestos de la invención en los que el sustituyente R₁ contiene una acil urea también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción V en el que R, R₂, R₄, n y m son como se han definido anteriormente.

En el Esquema de Reacción V se hace reaccionar una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con aminoalquilo de Fórmula VIII con un isocianato de acilo de Fórmula XV para proporcionar un compuesto de Fórmula XVI que es un subgénero de Fórmula I. La reacción puede realizarse mediante la adición de una solución del isocianato de acilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una solución de un compuesto de Fórmula VIU a una temperatura reducida. Algunos isocianatos de acilo de Fórmula XV están disponibles en el mercado; otros pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. El producto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede aislarse utilizando métodos convencionales.

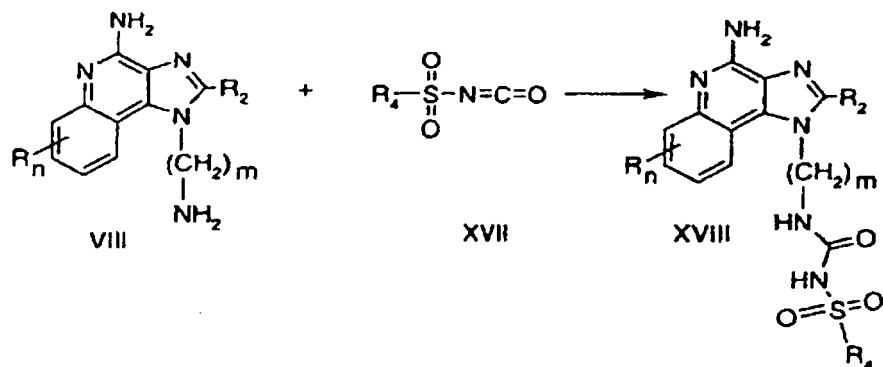
Esquema de Reacción V



Los compuestos de la invención en los que el sustituyente R_1 contiene una sulfonyl urea también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción VI en el que R , R_2 , R_4 , n y m son como se han definido anteriormente.

En el Esquema de Reacción VI se hace reaccionar una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con aminoalquilo de Fórmula VIII con un isocianato de sulfonyl de Fórmula XVII para proporcionar un compuesto de Fórmula XVIII que es un subgénero de Fórmula I. La reacción puede realizarse mediante la adición de una solución del isocianato de sulfonyl en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una solución de un compuesto de Fórmula VIII, opcionalmente a una temperatura reducida. Algunos isocianatos de sulfonyl de Fórmula XVII están disponibles en el mercado; otros pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. El producto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede aislarse utilizando métodos convencionales.

Esquema de Reacción VI

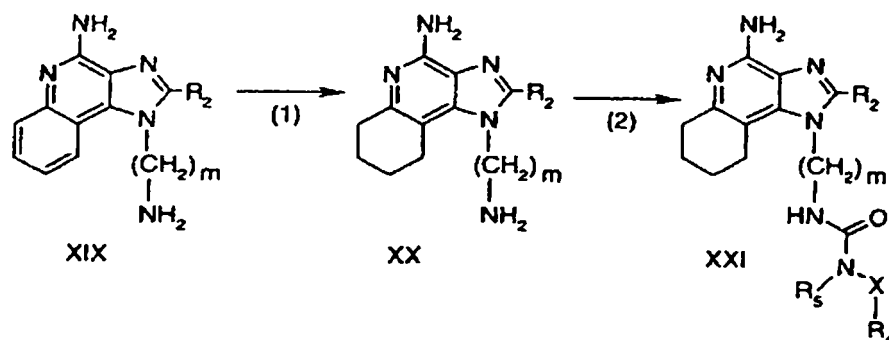


Las tetrahydroimidazoquinolinas de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción VII en el que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y y m son como se han definido anteriormente.

En la etapa (1) del Esquema de Reacción VII se reduce una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con aminoalquilo de Fórmula XIX para proporcionar una 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con aminoalquilo de Fórmula XX. Preferiblemente, la reducción se realiza suspendiendo o disolviendo el compuesto de Fórmula XIX en ácido trifluoroacético, añadiendo una cantidad catalítica de óxido de platino (IV), y después sometiendo la mezcla a presión de hidrógeno. La reacción puede realizarse convenientemente en un aparato Parr. El producto o una sal del mismo puede aislarse usando métodos convencionales.

La etapa (2) del Esquema de Reacción VII puede realizarse usando los métodos descritos en los Esquemas de Reacción II, III, IV, V y VI para proporcionar un compuesto de Fórmula XXI que es un subgénero de Fórmula I.

Esquema de Reacción VII

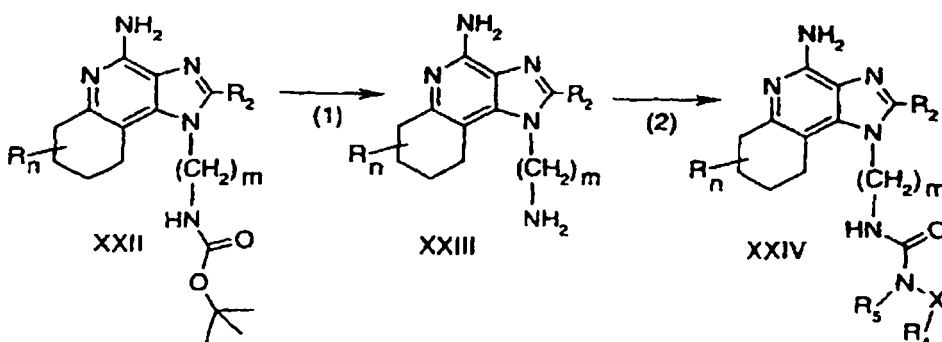


Las tetrahidroimidazoquinolinas de la invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción VIII en el que R , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y , n y m son como se han definido anteriormente.

En la etapa (1) del Esquema de Reacción VIII se hidroliza un *tert*-butilcarbamato de 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolinilo de Fórmula XXII para proporcionar una 6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amino sustituida con aminoalquilo de Fórmula XXIII. La reacción puede realizarse disolviendo el compuesto de Fórmula XXII en una mezcla de ácido trifluoroacético y acetonitrilo y agitando la mezcla a temperatura ambiente. Como alternativa, el compuesto de Fórmula XXII puede combinarse con ácido clorhídrico diluido y calentarse en un baño de vapor. Pueden prepararse *tert*-butilcarbamatos de tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolinilo de Fórmula XXII usando la ruta sintética descrita en la Patente de Estados Unidos 5.352.784 (Nikolaides). El producto o una sal del mismo puede aislarse usando métodos convencionales.

La etapa (2) del Esquema de Reacción VIII puede realizarse usando los métodos descritos en los Esquemas de Reacción II, III, IV, V y VI para proporcionar un compuesto de Fórmula XXIV que es un subgénero de Fórmula I.

Esquema de Reacción VIII



Algunos compuestos de Fórmula I pueden prepararse fácilmente a partir de otros compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, los compuestos en los que el sustituyente R_4 contiene un grupo cloroalquilo pueden hacerse reaccionar con una amina para proporcionar un sustituyente R_4 sustituido con un grupo amino secundario o terciario; los compuestos en los que el sustituyente R_4 contiene un grupo nitro pueden reducirse para proporcionar un compuesto en el que el sustituyente R_4 contiene una amina primaria.

Como se usa en este documento, las expresiones “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo” y el prefijo “-alq” incluyen tanto grupos de cadena lineal como grupos de cadena ramificada y grupos cíclicos, es decir, cicloalquilo y cicloalquenilo. A menos que se indique otra cosa, estos grupos contienen de 1 a 20 átomos de carbono, donde los grupos alquenilo y alquinilo contienen de 2 a 20 átomos de carbono. Los grupos preferidos tienen un total de hasta 10 átomos de carbono. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos, y preferiblemente tienen de 3 a 10 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de grupos cíclicos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo.

El término “haloalquilo” incluye grupos que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, incluyendo grupos en los que todos los átomos de hidrógeno disponibles se reemplazan por átomos de halógeno. Esto también es cierto para grupos que incluyen el prefijo “haloalq-”. Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados son clorometilo, trifluorometilo y similares.

El término “arilo”, tal como se utiliza en la presente, incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo e indenilo. El término “heteroarilo” incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, O, S, N) en el anillo. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, tienilo, piridilo, quinolinilo, tetrazolilo, imidazo, pirazolo, oxazolo, tiazolo y similares.

El término “heterociclilo” incluye anillos o sistemas de anillos no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, O, S, N) en el anillo. Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperdinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares.

A menos que se indique otra cosa, las expresiones “arilo sustituido”, “heteroarilo sustituido” y “heterociclilo sustituido” indican que los anillos o los sistemas de anillos en cuestión están sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), nitro, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, nitrilo, alcoxicarbonilo, alcanoiloxi, alcanoiltio, y en caso de heterociclilo, oxo.

En las fórmulas estructurales que representan compuestos de la invención, ciertos enlaces se representan por líneas discontinuas. Estas líneas indican que los enlaces representados por la línea discontinua pueden estar presentes o ausentes. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I pueden ser compuestos de imidazoquinolina o compuestos de tetrahidroimidazoquinolina.

La invención incluye los compuestos descritos en este documento en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluyendo isómeros tales como diastereómeros y enantiómeros, sales, solvatos, polimorfos y similares.

Composiciones farmacéuticas y actividad biológica

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de la invención junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad del compuesto suficiente para inducir un efecto terapéutico, como la inducción de citoquinas, actividad antitumoral y/o actividad antiviral. Aunque la cantidad exacta de compuesto activo utilizado en la composición farmacéutica de la invención variará dependiendo de factores conocidos por los especialistas en la técnica, tales como la naturaleza física y química del compuesto, así como la naturaleza del vehículo, y el régimen de dosificación previsto, se anticipa que las composiciones de la invención contendrán suficiente ingrediente activo para proporcionar una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 5 mg/kg del compuesto al sujeto. Puede utilizarse cualquiera de las formas de dosificación convencionales, como comprimidos, pastillas, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, ungüentos, formulaciones en aerosol, parches transdérmicos, parches transmucósicos y similares.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como el agente terapéutico unitario en un régimen de tratamiento, o los compuestos de la invención pueden administrarse junto con otro u otros agentes activos, incluyendo modificadores de la respuesta inmune adicionales, antivirales, antibióticos, y así sucesivamente.

Se ha demostrado que los compuestos de la invención inducen la producción de ciertas citoquinas en experimentos realizados según los ensayos indicados a continuación. Estos resultados indican que los compuestos son útiles como modificadores de la respuesta inmunológica que pueden modular la respuesta inmunológica en una serie de maneras diferentes, haciendo que sean útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos.

Las citoquinas que pueden inducirse por la administración de compuestos de acuerdo con la invención generalmente incluyen interferón (IFN) y/o factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) así como ciertas interleuquinas (IL). Las citoquinas cuya biosíntesis puede inducirse por los compuestos de la invención incluyen IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 y 12, y una diversidad de otras citoquinas. Entre otros efectos, las citoquinas inhiben la producción de virus y el crecimiento de células tumorales, haciendo que los compuestos sean útiles en el tratamiento de enfermedades virales y tumores.

Además de la capacidad para inducir la producción de citoquinas, los compuestos de la invención afectan a otros aspectos de la respuesta inmunológica innata. Por ejemplo, puede estimularse la actividad de las células asesinas naturales, un efecto que puede ser debido a la inducción de citoquinas. Los compuestos también pueden activar macrófagos que, a su vez, estimulan la secreción de óxido nítrico y la producción de más citoquinas. Además, los compuestos pueden provocar la proliferación y diferenciación de linfocitos B.

Los compuestos de la invención también tienen efecto sobre la respuesta inmune adquirida. Por ejemplo, aunque no se considera que haya ningún efecto directo sobre las células T o la inducción directa de citoquinas de células T, se induce indirectamente la producción de la citoquina de células T auxiliares de tipo 1 (Th1) IFN- γ y se inhibe la producción de las citoquinas de células T auxiliares de tipo 2 (Th2) IL-4, IL-5 y IL-13 tras la administración de los compuestos. Esta actividad significa que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que se

desea la sobreexpresión de la respuesta Th1 y/o la infraregulación de la respuesta Th2. En vista de la capacidad de los compuestos de Fórmula Ia de inhibir la respuesta inmune Th2, es de esperar que los compuestos sean útiles en el tratamiento de afecciones que están asociadas con la sobreestimulación de una respuesta Th2 tales como enfermedades atópicas, por ejemplo, dermatitis atópica; asma; alergia; rinitis alérgica; lupus eritematoso sistémico; como un adyuvante de vacunas para la inmunidad mediada por células; y posiblemente como tratamiento de enfermedades fúngicas recurrentes, periodontitis y clamidia.

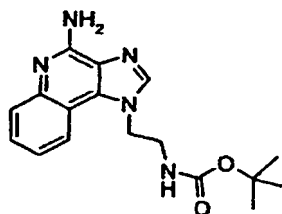
Los efectos modificadores de la respuesta inmunológica de los compuestos los hace útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos. Debido a su capacidad de inducir la producción de citoquinas tales como IFN- α y/o TNF- α , e IL-12, los compuestos son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades virales y tumores. Esta actividad inmunomoduladora sugiere que los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades como, pero sin limitarse a éstas, enfermedades virales, incluyendo verrugas genitales; verrugas comunes; verrugas plantares; hepatitis B; hepatitis C; Herpes Simplex Tipo I y Tipo II; molusco contagioso; HIV; CMV; VZV; neoplasias intraepiteliales, como neoplasia intraepitelial cervical; papilomavirus humano (HPV) y neoplasias asociadas; enfermedades fúngicas, por ejemplo, candida, aspergillus, y meningitis criptocócica; enfermedades neoplásicas, por ejemplo, carcinoma de células basales, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas, leucemia mielógena, mieloma múltiple, melanoma, linfoma no hodgkiniano, linfoma de células T cutáneo y otros cánceres; enfermedades parasitarias, por ejemplo, *Pneumocystis carinii*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis; e infecciones bacterianas, por ejemplo, tuberculosis y *Mycobacterium avium*. Otras enfermedades o trastornos que pueden tratarse utilizando los compuestos de la invención incluyen eccema; eosinofilia; trombocitemia esencial; lepra; esclerosis múltiple; síndrome de Ommen; lupus discoide; enfermedad de Bowen; papulosis bowenoide; y para mejorar o estimular la curación de heridas, incluyendo heridas crónicas.

Por consiguiente, la presente memoria descriptiva describe el uso de un compuesto para preparar un medicamento útil en un método para inducir la biosíntesis de citoquinas en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula Ia al animal. Una cantidad de un compuesto eficaz para inducir la biosíntesis de citoquinas es una cantidad suficiente para provocar que uno o más tipos de células, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y células B, produzcan una cantidad de una o más citoquinas, tales como por ejemplo IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 y 12, que sea mayor que los niveles de base de dichas citoquinas. La cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica, pero es de esperar que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. La presente memoria descriptiva también describe el uso de un compuesto para preparar un medicamento útil en un método para tratar una infección viral en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula Ia al animal. Una cantidad eficaz para tratar o inhibir una infección viral es una cantidad que provoca una reducción en una o más de las manifestaciones de la infección viral, tales como lesiones virales, carga viral, velocidad de producción de virus y mortalidad, comparado con animales control sin tratar. La cantidad precisa variará dependiendo de factores conocidos en la técnica, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad eficaz para tratar una enfermedad neoplásica es una cantidad que reducirá el tamaño del tumor o el número de focos tumorales. De nuevo, la cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica, pero es de esperar que sea una dosis de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. Preferiblemente de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

La invención se describe más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan sólo como ilustración y no pretenden ser limitantes de ninguna manera.

Ejemplo 1

N-[2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]carbamato de *terc*-butilo



Parte A

A una solución de *N*-(2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (55,0 g, 0,34 mol) en diclorometano anhidro (500 ml) se le añadió trietilamina (66,8 g, 0,33 mol). Se añadió lentamente 4-cloro-3-nitroquinolina (68,2 g, 0,33 mol) y la reacción fue exotérmica. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar un producto en forma de un sólido amarillo. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró al vacío. El residuo resultante se

ES 2 270 839 T3

suspendió con hexano y se filtró para proporcionar más producto en forma de un sólido amarillo. Las dos extracciones se combinaron para proporcionar 101 g de N-[2-(3-nitroquinolin-4-il)aminoetil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido amarillo, p.f. 157-158.

Parte B

A una suspensión de N-[2-(3-nitroquinolin-4-il)aminoetil]carbamato de *tert*-butilo (100 g, 0,30 mol) en tolueno (500 ml) se le añadieron platino sobre carbono (1 g de 10%) y sulfato sódico (2 g). La mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno a 50 psi ($3,4 \times 10^4$ pascales) en un aparato Parr a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 73 g de N-[2-(3-aminoquinolin-4-il)aminoetil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color dorado oscuro.

Parte C

A una solución de N-[2-(3-aminoquinolin-4-il)aminoetil]carbamato de *tert*-butilo (21 g, 69,4 mmol) en tolueno anhidro (250 ml) se le añadió ortoformiato de trietilo (11,3 g, 73,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y después se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El precipitado resultante se aisló por filtración y se secó para proporcionar 17,6 g de N-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido castaño claro, p.f. 154-155°C.

Parte D

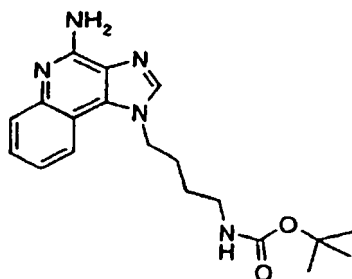
Se añadió en pequeñas porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (17,4 g, 60,6 mmol) a una solución de N-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]carbamato de *tert*-butilo (17,2 g, 55,1 mmol) en cloroformo (250 ml). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó con una solución de carbonato sódico al 5%. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró al vacío para proporcionar 15,0 g de 5*N*-óxido de 1-[2-(*tert*-butilcarbamil)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido blanquecino, p.f. 213-215°C.

Parte E

A una solución agitada de 5*N*-óxido de 1-[2-(*tert*-butilcarbamil)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (15,0 g, 45,7 mmol) se le añadió lentamente isocianato de tricloroacetilo (9,5 g, 50,2 mmol) en cloroformo (200 ml). Después de 2 horas, la reacción se interrumpió con hidróxido amónico concentrado (100 ml). Se añadió agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron al vacío para proporcionar un sólido blanco. Este material se suspendió en acetato de metilo caliente y después se filtró para proporcionar 15 g de N-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco, p.f. 215°C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,56 (s ancho, 2H), 4,63 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,43 (c, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H); MS (EI) *m/e* 327,1696 (327,1695 calculado para C₁₇H₂₁N₅O₂)

Ejemplo 2

N-[2-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo



Parte A

Usando el método general del Ejemplo 1 Parte A, se hizo reaccionar N-(4-aminobutil)carbamato de *tert*-butilo (254 g, 1,35 mol) con hidrocloreto de 4-cloro-3-nitroquinolina (331 g, 1,35 mmol) para proporcionar 486 g de N-(4-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]butil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido amarillo. Análisis: Calculado para C₁₈H₂₄N₄O₄: %C, 59,99; %H, 6,71; %N, 15,55; Encontrado: %C, 59,68; %H, 6,59; %N, 15,74.

ES 2 270 839 T3

Parte B

Usando el método general del Ejemplo 1 Parte B, se hidrogenó N-(4-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]butil)carbamato de *tert*-butilo (162,6 g, 0,451 mol) para proporcionar 149 g de N-(4-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]butil)carbamato de *tert*-butilo en forma de una goma de color dorado oscuro.

Parte C

Usando el método general del Ejemplo 1 Parte C, se hizo reaccionar N-(4-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]butil)carbamato de *tert*-butilo (149 g, 0,451 mol) con ortoformiato de trietilo para proporcionar el producto bruto. Este material se recrystalizó en alcohol isopropílico para proporcionar 84 g de N-[4-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido cristalino.

Parte D

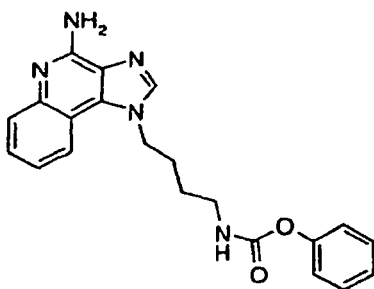
Usando el método general del Ejemplo 1 Parte D, se oxidó N-[4-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo (84,0 g, 0,247 mol) para proporcionar 87,9 g de 5*N*-óxido de 1-[4-(*tert*-butilcarbamil)butil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de una espuma verde/amarilla.

Parte E

Se añadió hidróxido amónico concentrado (250 ml) a una solución agitada vigorosamente de 5*N*-óxido de 1-[4-(*tert*-butilcarbamil)butil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (87,9 g, 0,247 mol) en diclorometano (750 ml). Se añadió en pequeñas porciones cloruro de tosilo (47,0 g, 0,247 mol) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró para retirar un precipitado castaño. Las capas de filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). Las fracciones de diclorometano se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío para proporcionar un sólido castaño pálido. Este material se recrystalizó en alcohol isopropílico para proporcionar 75,7 g de N-[2-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 171-173°C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,60 (s ancho, 2H), 4,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 1,83 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H). MS (EI) m/e 355,2001 (355,2008 calc. para C₁₉H₂₅N₅O₂).

Ejemplo 3

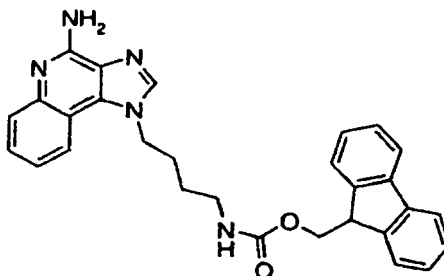
N-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de fenilo



Una solución de 1-(4-aminobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (9,3 mg, 36 μmol) en 10 ml de diclorometano se enfrió a -5°C y se añadió una solución de cloroformiato de fenilo (7 mg, 45 μmol) en 1,5 ml de diclorometano, burbujeando argón para facilitar el mezclado. Después, la mezcla se dejó calentar a temp. ambiente mientras se agitaba con vórtice durante 10 min. Se añadió aminometilpoliestireno (aprox. 80 mg, 1 mequiv./g, malla 100-200, Bachem) para inactivar el exceso de cloroformiato y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó con vórtice durante varias horas. La mezcla se cromatografió a través de un lecho corto de gel de sílice con 10:1 de diclorometano-metanol como eluyente para aislar el producto en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,65 (s a, 2H), 4,64 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,10 (c, J = 6 Hz, 2H), 1,92 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 1,52 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H). MS (APCI) m/e 376,15 (M+H).

Ejemplo 4

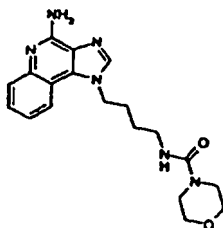
N-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de 9*H*-9-fluorenilmetilo



A una solución de 1-(4-aminobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (9,3 mg, 36 μ mol) en 10 ml de diclorometano a temperatura ambiente se le añadió cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (8 mg, 30 μ mol) en forma de un sólido. La mezcla se agitó con vórtice a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 min, por lo que se volvió ligeramente turbia. Se añadió aminometilpoliestireno (aprox. 90 mg, 0,64 mequiv./g, malla 100-200, Bachem) para inactivar el exceso de cloroformiato y, después de unos minutos, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con 10:1 de diclorometano-metanol para aislar el producto en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,15 (s a, 2H), 4,62 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 4,27 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 4,17 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 3,03 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 1,84 (quintuplete, *J* = 7 Hz, 2H), 1,45 (quintuplete, *J* = 7 Hz, 2H). MS (APCI) *m/e* 478,28 (M+H).

Ejemplo 5

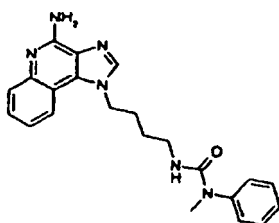
*N*⁴-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-4-morfolinacarboxamida



Se añadió cloruro de 4-morfolinacarbonilo (0,15 ml, 1,3 mmol) a una solución en agitación de 1-(4-aminobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,3 g, 1,2 mmol) y piridina (70 ml). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 9:1 de diclorometano\metanol). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,86 g de *N*⁴-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-4-morfolinacarboxamida en forma de un polvo castaño, p.f. 177,0-179,5°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,72 (s ancho, 2H), 6,52 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,18 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,44 (m, 2H); MS (EI) *m/e* 368,1966 (368,1961 calc. para C₁₉H₂₄N₆O₂).

Ejemplo 6

*N*¹-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N*-metil-*N*-fenilurea



ES 2 270 839 T3

De acuerdo con el método general del Ejemplo 5, se combinaron 1-(4-aminobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina y cloruro de *N*-metil-*N*-fenilcarbamoflo para proporcionar *N*¹-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N*-metil-*N*-fenilurea en forma de un polvo castaño, p.f. 87,0-88,0°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (dt, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,62 (s, 2H), 5,95 (s ancho, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 1,82 (quintuplete, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (quintuplete, *J* = 7,2 Hz, 2H); MS (EI) *m/e* 388,2023 (388,2012 calc. para C₂₂H₂₄N₆O).

Ejemplo 7

10 *N*-[3-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexilo



Se añadió gota a gota cloroformiato de (-)-metilo (0,675 ml, 3,15 mmol) a una solución en agitación de 1-(4-aminobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,80 g, 3,14 mmol) y piridina (200 ml). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 95:5 de diclorometano/metanol). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,32 g de *N*-[3-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexilo en forma de un polvo castaño, p.f. 84,0-86,0°C. ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,5, 152,5, 145,3, 143,1, 131,9, 128,5, 127,0, 126,5, 121,5, 120,8, 115,2, 73,0, 47,2, 46,5, 41,7, 34,1, 31,2, 27,5, 26,8, 26,1, 23,4, 22,3, 20,8, 16,6; MS (EI) *m/e* 437,2797 (437,2791 calc. para C₂₅H₃₅N₅O₂).

Ejemplo 8

35 *N*-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de 2-naftilo



De acuerdo con el método general del Ejemplo 7, se combinaron 1-(4-aminobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina y 2-naftil éster del ácido clorofórmico para proporcionar *N*-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de 2-naftilo en forma de un polvo blanco, p.f. 154,0-155,0°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 4H), 7,64 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,61 (s ancho, 2H), 4,65 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,14 (c, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); MS (EI) *m/e* 426,1927 (426,1930 calc. para C₂₅H₂₃N₅O₂).

Ejemplo 9

55 *N*-[4-(4-Amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de 1-naftilo

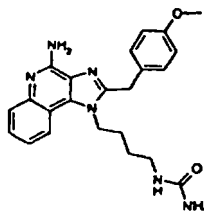


ES 2 270 839 T3

De acuerdo con el método general del Ejemplo 7, se combinaron 1-(4-aminobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina y 1-naftil éster del ácido clorofórmico para proporcionar N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de 1-naftilo en forma de un polvo castaño, p.f. 89,0-92,0°C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66-7,45 (m, 6H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,72 (s ancho, 2H), 4,67 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,17 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,59 (m, 2H); MS (EI) m/e 426,1929 (426,1930 calc. para C₂₅H₂₃N₅O₂).

Ejemplo 10

N-{4-[4-Amino-2-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}urea



Parte A

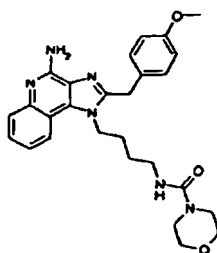
Se hizo reaccionar N-{4-[2-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *tert*-butilo de acuerdo con el método general del Ejemplo 1 partes D y E para proporcionar N-aminocarbonil-N-(4-[4-amino-2-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (s ancho, 1H), 7,61 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 4H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,55 (s ancho, 2H), 4,45 (s ancho, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,31 (s, 9H).

Parte B

El grupo *tert*-butil carbamoilo se retiró del N-aminocarbonil-N-(4-[4-amino-2-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *tert*-butilo calentando el compuesto en una solución de HCl y etanol. La reacción se neutralizó (NH₄OH) para proporcionar N-{4-[4-amino-2-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}urea en forma de un sólido blanquecino, p.f. 196°C (descomposición). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,58 (s ancho, 2H), 5,92 (s ancho, 1H), 5,36 (s ancho, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,93 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,48 (m, 4H); MS (CI) m/e 419.

Ejemplo 11

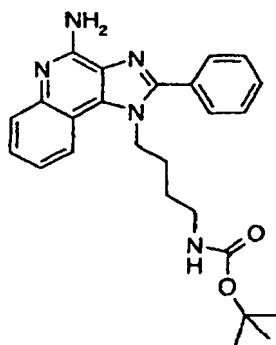
*N*⁴-{4-[4-Amino-2-(2-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-4-morfolinacarboxamida



De acuerdo con el método general del Ejemplo 5, se combinaron 1-(4-aminobutil)-2-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina y cloruro de 4-morfolinacarboxilo para proporcionar *N*⁴-{4-[4-amino-2-(2-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-4-morfolinacarboxamida. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85-7,81 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,62 (s ancho, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,25 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,18 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 2H); MS (EI) m/e 488,2533 (488,2536 calc. para C₂₇H₃₂N₆O₃).

Ejemplo 12

N-[4-(4-Amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo



Parte A

Una solución de cloruro de benzoílo (5,3 g, 37,7 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió lentamente a una solución de *N*-[4-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]butil]carbamato de *tert*-butilo (12,5 g, 37,7 mmol) en diclorometano (250 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado resultante se aisló por filtración y se secó para proporcionar 11,0 g de hidrocloreto de *N*-(4-[(3-(benzoilamino)quinolin-4-il)amino]butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco.

Parte B

Se añadió trietilamina (7,26 g, 71,7 mmol) a una solución del material de la Parte A en etanol (200 ml) y se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un jarabe naranja. El análisis del espectro de masas por HPLC mostró que el jarabe contenía el producto deseado y material de partida. El jarabe se recogió en diclorometano (100 ml) y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron trietilamina (5 ml) y cloruro de benzoílo (1,9 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días, momento en el que el análisis por HPLC indicó que la reacción no se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en alcohol isopropílico (150 ml). Se añadió trietilamina (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyendo con metanol al 10% en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 6,7 g de *N*-[4-(2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido, p.f. 158-159°C.

Parte C

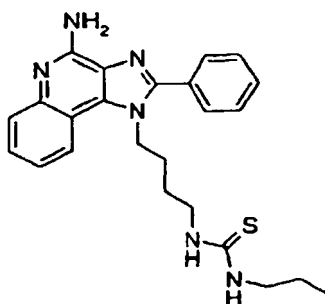
Se añadió lentamente en pequeñas porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,05 equiv. de 65%) a una solución de *N*-[4-(2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo (6,56 g, 15,75 mmol) en diclorometano (120 ml). Después de 3 horas, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso al 1% (200 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron al vacío para proporcionar un jarabe naranja pálido. El jarabe se trituyó con éter dietílico para proporcionar 6,8 g de 5*N*-óxido de 1-[4-(*tert*-butilcarbamil)butil]-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido castaño pálido, p.f. 178-181°C.

Parte D

Se enfrió una solución de 5*N*-óxido de 1-[4-(*tert*-butilcarbamil)butil]-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (6,8 g, 15,75 mmol) en diclorometano (100 ml) en un baño de hielo. Se añadió hidróxido amónico concentrado (30 ml). Se añadió en pequeñas porciones cloruro de tosilo (3,0 g, 15,75 mmol) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (350 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron al vacío para proporcionar un sólido castaño. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano) para proporcionar 4,8 g de producto. Una pequeña porción se recrystalizó en tolueno para proporcionar *N*-[4-(4-amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido, p.f. 182-183°C. Análisis: Calculado para C₂₅H₂₉N₅O₂: %C, 69,58; %H, 6,77; %N, 16,22; Encontrado: %C, 69,86; %H, 6,95; %N, 15,80.

Ejemplo 13

N-[4-(4-Amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N*'-propiltiurea



Parte A

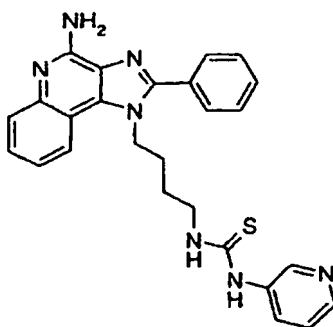
El *N*-[4-(4-amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo (4,3 g, 10,0 mmol) se disolvió en metanol (15 ml) y ácido 1 N clorhídrico (100 ml) y después la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. La adición de hidróxido amónico concentrado a pH 12 no produjo un precipitado. El pH se ajustó a 7 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano y después con acetato de etilo. La capa acuosa se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y después se extrajo continuamente con cloroformo a la temperatura de reflujo durante 36 horas. El extracto de cloroformo se concentró al vacío para proporcionar un sólido castaño claro. Este material se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 2,5 g de 1-(4-aminobutil)-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido blanquecino, p.f. 175-177°C. Análisis: Calculado para C₂₀H₂₁N₅: %C, 72,48; %H, 6,39; %N, 21,13; Encontrado: %C, 72,72; %H, 6,32; %N, 20,71.

Parte B

Una solución de isotiocianato de propilo (0,78 g, 7,72 mmol) en cloroformo (5 ml) se añadió a temperatura ambiente a una solución de 1-(4-aminobutil)-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,256 g, 7,72 mmol) en una mezcla de cloroformo (25 ml) y piridina (5 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se interrumpió con etanol y después se concentró al vacío para proporcionar un jarabe naranja pálido. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,22 g de *N*-[4-(4-amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N*'-propiltiurea en forma de un sólido blanco, p.f. 113-116°C. Espec. de masas *M*+1 = 433,2.

Ejemplo 14

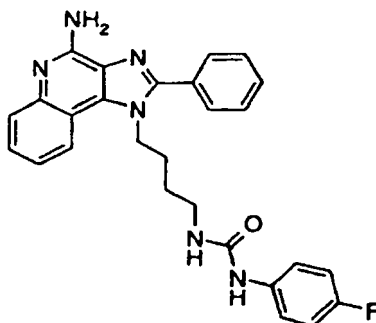
N-[4-(4-Amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N*'-(3-piridil)tiurea



Una solución de piridina-3-isotiocianato (0,136 g, 1,0 mmol) en cloroformo (5 ml) se añadió a temperatura ambiente a una solución de 1-(4-aminobutil)-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,331 g, 1,0 mmol) en una mezcla de cloroformo (25 ml) y piridina (5 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se interrumpió con etanol y después se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanquecino. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,2 g de *N*-[4-(4-amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N*'-(3-piridil)tiurea en forma de un sólido blanco, p.f. 118-120°C. Espec. de masas *M*+1 = 468,3. Análisis: Calculado para C₂₆H₂₅N₇S: %C, 66,79; %H, 5,39; %N, 20,97; Encontrado: %C, 64,29; %H, 5,46; %N, 20,06.

Ejemplo 15

N-[4-(4-amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N'*-(4-fluorofenil)urea

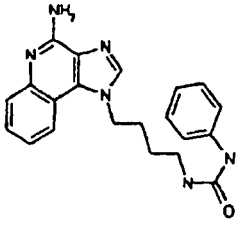


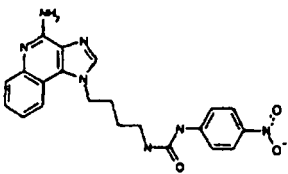
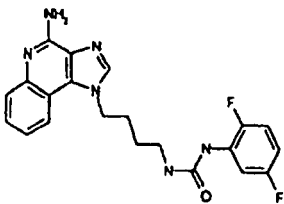
Una solución de 4-fluorofenilisocianato (0,137 g, 1,0 mmol) en cloroformo (5 ml) se añadió a temperatura ambiente a una solución de 1-(4-aminobutil)-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,331 g, 1,0 mmol) en una mezcla de cloroformo (25 ml) y piridina (5 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se interrumpió con etanol. El precipitado amarillo pálido resultante (identificado como el bis-aducto) se aisló por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanquecino. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,22 g de *N*-[4-(4-amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N'*-(4-fluorofenil)urea en forma de un sólido blanco, p.f. 145-150°C. Espec. de masas $M+1 = 469,2$. Análisis: $C_{27}H_{25}FN_6O$: %C, 69,21; %H, 5,37; %N, 17,94; Encontrado: %C, 66,70; %H, 5,33; %N, 17,03.

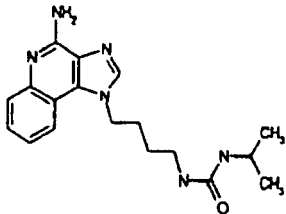
Ejemplos 16 - 52

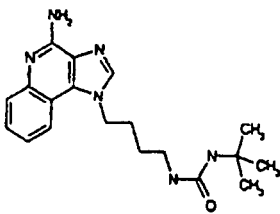
Los compuestos que se muestran en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción II anterior.

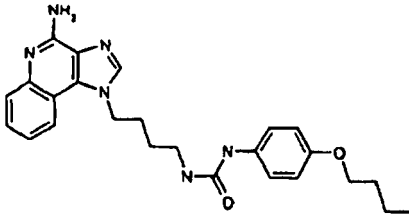
Una solución de 1-(4-aminobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (36 μ mol) en 10 ml de diclorometano en un tubo de ensayo tapado con un tapón a rosca se enfrió a -5°C. El isocianato (45 μ mol) se añadió en forma de una solución 0,3 M en diclorometano. Se burbujó argón a través de la mezcla durante la adición y durante 15 segundos más, y la mezcla se dejó en reposo a -5°C durante una noche. A esta mezcla se le añadieron aproximadamente 90 mg de una resina de aminometilpoliestireno (0,62 mequiv./g, malla 100-200) y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó a aproximadamente 600 rpm durante 3 horas. Las mezclas se filtraron a través de columnas Poly-Prep (Bio-Rad n° 731-1550) para retirar la resina. Se usaron tres métodos de purificación diferentes. En el Método A, el filtrado se cargó sobre una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con 10:1 de diclorometano:metanol y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se secaron al vacío. En el Método C, los filtrados se secaron al vacío y se purificaron por hplc semi-preparativa en un sistema Gilson (columna Rainin Microsorb C18, 21,4 x 250 mm, tamaño de partículas de 8 micrómetros, poro 60A, 10 ml/min, gradiente de elución de B al 2-95% en 25 min, mantenido a B al 95% durante 5 min, donde A = ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y B = ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo, detección de picos a 254 nm para inducir la recogida de fracciones). Las fracciones de la hplc semi-prep se analizaron por LC-APCI/MS y las fracciones apropiadas se liofilizaron para proporcionar los compuestos en forma de sales trifluoroacetato. En el Método B, los compuestos se purificaron por el Método C y después las sales trifluoroacetato se disolvieron en aprox. 3-5 ml de 2:1 de diclorometano-metanol, se agitaron con aprox. 80 mg (300 μ mol) de resina de diisopropilaminometil-poliestireno (Argonaut PS-DIEA, 3,86 mmol/g) durante 1-2 h para liberar la amina libre, y después se filtraron y se secaron al vacío. Los compuestos fueron generalmente sólidos amorfos.

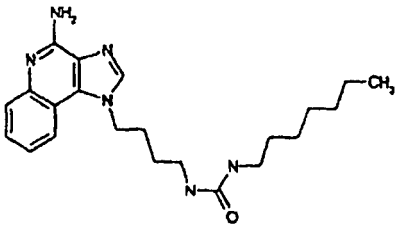
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
16	 <chem>Nc1cccc(NCCCN2C(=O)NCC2)c1</chem>	A	375,19	(DMSO-d ₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, 7,9 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,87 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (s a, 2H), 6,14 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,15 (c, J = 6 Hz, 2H), 1,88 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 1,49 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H)

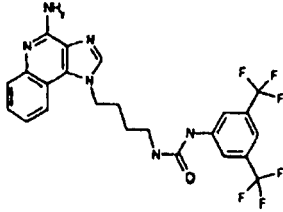
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
17		B	420,16	(DMSO-d ₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,43 (t, J = 6 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,15 (c, J = 6 Hz, 2H), 1,89 (quintuplete, J = 7,5 Hz, 2H), 1,52 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H)
18		C	411,17	

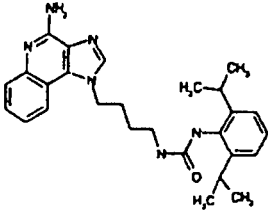
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
19		B	341,22	(DMSO-d ₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,46 (s, J = 7 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,61 (sextuplete, J = 7,5 Hz, 1H), 3,01 (c, J = 6 Hz, 2H), 1,84 (quintuplete, J = 7,5 Hz, 2H), 1,42 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H)

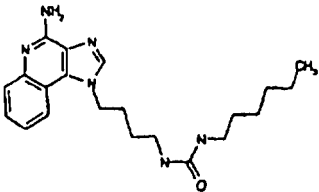
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
20		B	355,24	(DMSO-d ₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,66 (t, J = 6 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,66 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,98 (c, J = 6 Hz, 2H), 1,84 (quintuplete, J = 8 Hz, 2H), 1,41 (quintuplete, J = 8 Hz, 2H), 1,17 (s, 9H)

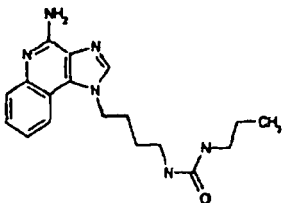
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
21		B	447,21	(DMSO-d ₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,3 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,12 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,11 (c, J = 6 Hz, 2H), 1,88 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 1,66 (quintuplete, J = 8 Hz, 2H), 1,49 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 1,41 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H)

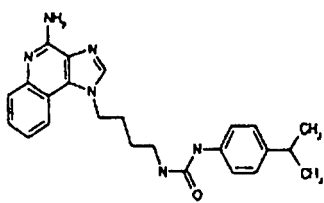
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
22		B	447,00	(DMSO-d ₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 6 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 2,92 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84 (quintuplete, J = 7,5 Hz, 2H), 1,43 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 1,30 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 1,22 (s a, J = 8 Hz, 8H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

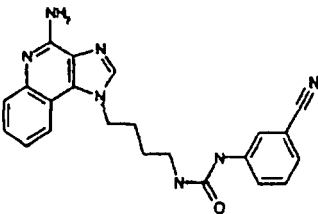
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
23		B	511,11	(DMSO-d ₆) δ 9,6-8,6 (a, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,15 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 1,90 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,54 (quintuplete, J = 7,5 Hz, 2H)

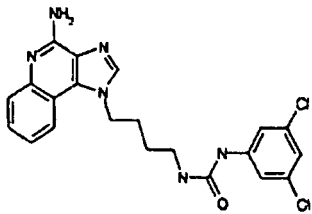
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
24		B	459,35	(DMSO-d ₆) δ 8,32 (s a, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,1 (s a, 2H), 4,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10 (s a, 2H), 3,04 (quintuplete, J = 7 Hz, 1H), 1,88 (m a, 2H), 1,48 (m a, 2H), 1,02 (d, J = 7 Hz, 12H)

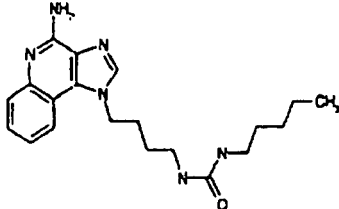
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
25		C	383,22	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 5 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 2,92 (c, J = 6 Hz, 2H), 1,84 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 1,44 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,2 (m, 6H), 0,84 (t, J = 7 Hz, 3H)

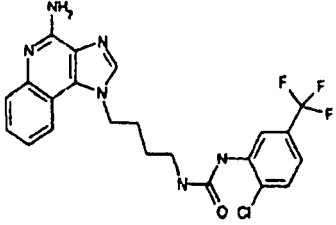
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
26		C	341,21	(DMSO-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,77 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 2,89 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 1,84 (quintuplete, J = 7,5 Hz, 2H), 1,43 (quintuplete, J = 8 Hz, 2H), 1,31 (sextuplete, J = 7 Hz, 2H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

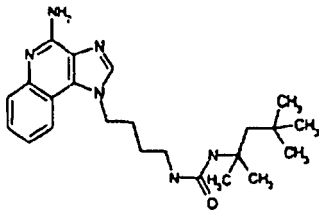
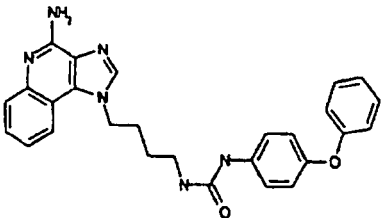
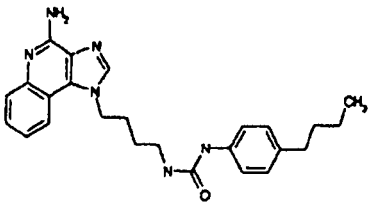
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
27		C	417,18	(DMSO-d ₆) δ 9,6-8,6 (a, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,17 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,12 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 2,79 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 1,89 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,51 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 6H)

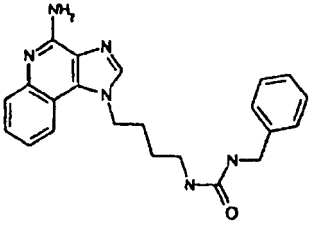
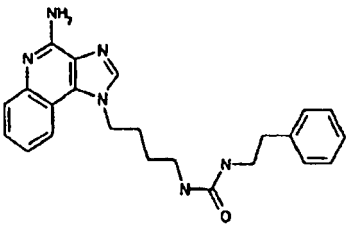
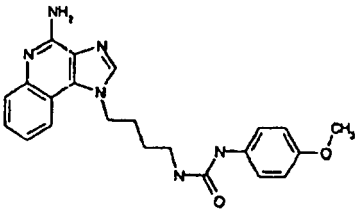
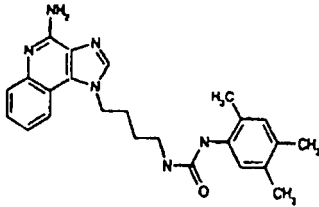
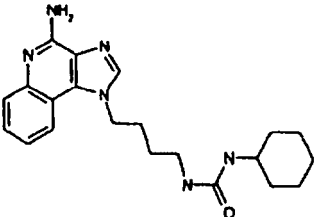
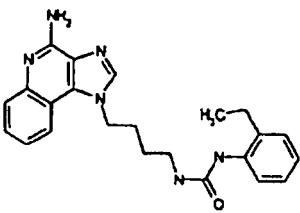
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
28		B	400,18	(DMSO-d ₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,13 (c, J = 6 Hz, 2H), 1,89 (quintuplete, J = 7,5 Hz, 2H), 1,50 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H)

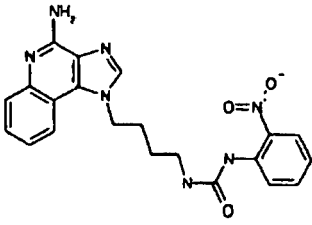
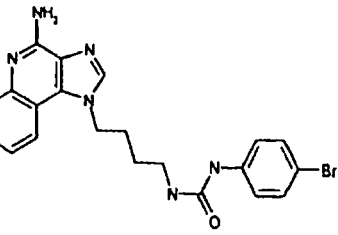
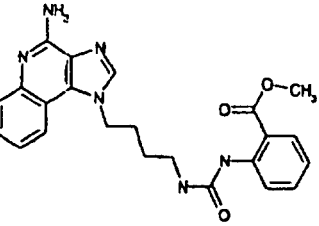
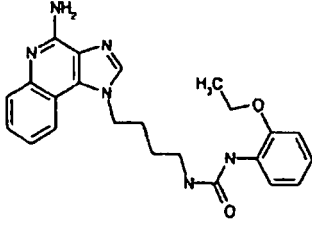
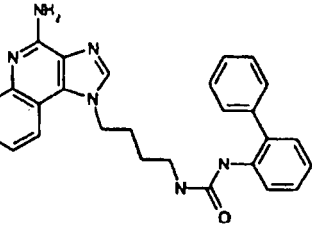
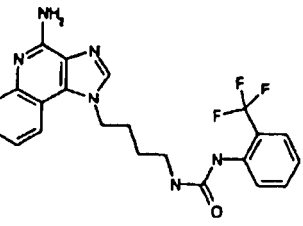
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
29		B	443,10	(DMSO-d ₆) δ 8,97 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,05 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,12 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 1,88 (quintuplete, J = 8 Hz, 2H), 1,50 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H)

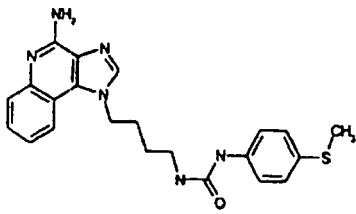
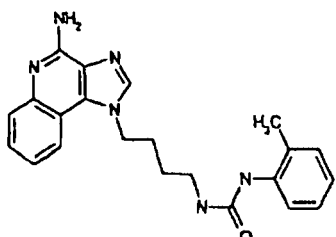
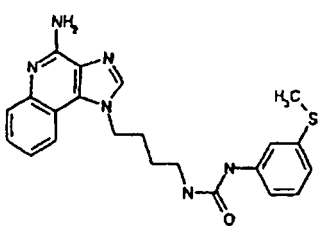
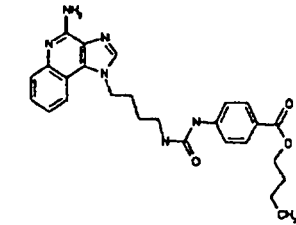
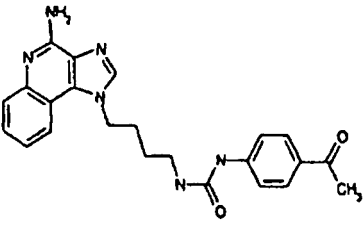
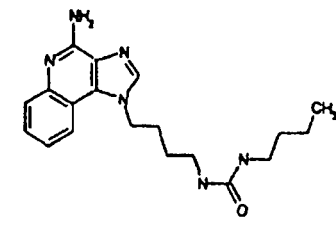
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
30		B	369,24	(DMSO-d ₆) δ 8,80 (a, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,80 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 2,92 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 1,84 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,30 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,23 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,18 (sextuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
31		B	477,08	(DMSO-d ₆) δ 9,6-8,6 (a, 2H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16 (c, J = 5,5 Hz, 2H), 1,92 (quintuplete, J = 7 Hz, 2H), 1,54 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H)

Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
32		B	411,23	(DMSO-d ₆) δ 9,6-8,6 (a, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,63 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,70 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 1,83 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,40 (quintuplete, J = 7,0 Hz, 2H), 1,19 (s, 6H), 0,84 (s, 9H)
33		C	467,21	
34		C	431,26	

Ejemplo nº	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
35		C	389,20	
36		C	403,22	
37		C	405,19	
38		C	417,24	
39		C	381,26	
40		C	403,23	

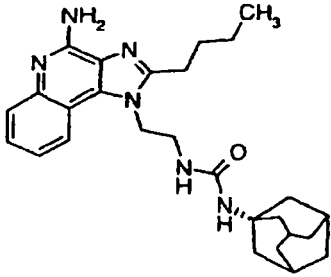
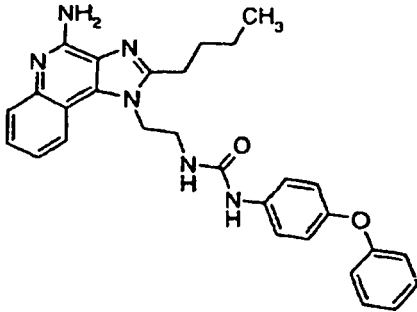
Ejemplo nº	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
41		C	420,18	
42		C	453,09	
43		C	433,18	
44		C	419,18	
45		C	451,17	
46		C	443,14	

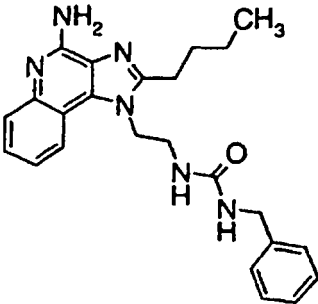
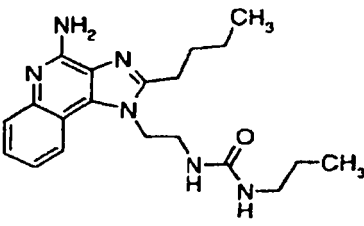
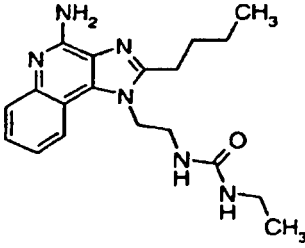
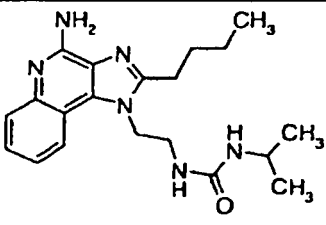
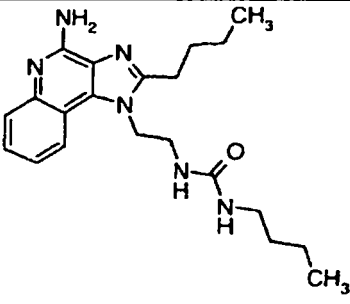
Ejemplo n°	Estructura	Purificación	APCI- MS m/e	¹ H RMN 500 MHz
47		C	421,14	
48		C	389,18	
49		C	421,14	
50		C	475,20	
51		C	417,20	
52		C	355,21	

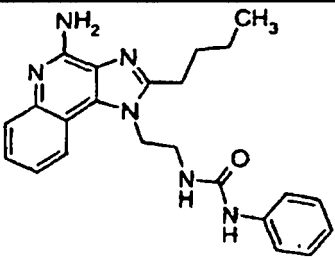
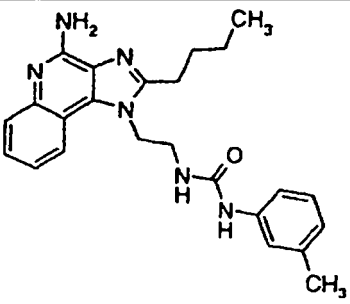
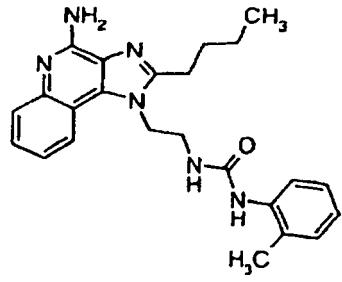
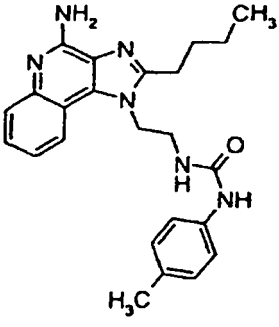
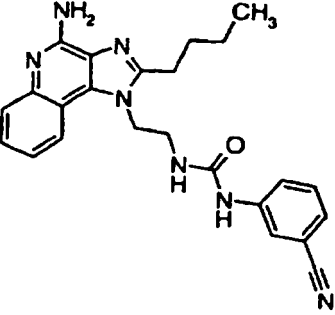
ES 2 270 839 T3

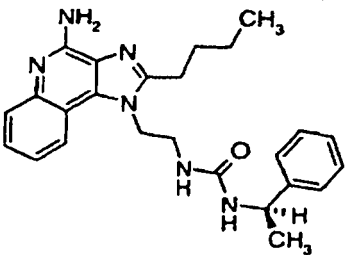
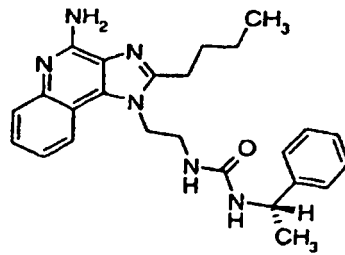
Ejemplos 53 - 66

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción II anterior usando el siguiente método general. Se pusieron 1-(2-aminoetil)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (50 mg), diclorometano (2 ml) y el isocianato en un vial de 2 dracmas (7,4 ml). El vial se puso en un agitador durante aproximadamente 2-16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analizó por LC/MS para confirmar la formación del producto deseado. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa (columna Capcell Pak C18, 35 mm x 20 mm, tamaño de partículas de 5 micrómetros, 20 ml/min, gradiente de elución de B al 5-95% en 10 min, mantenido a B al 95% durante 2 min, donde A = ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y B = ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo, detección de picos a 254 nm para inducir la recogida de fracciones). Las fracciones de la HPLC semi-prep se analizaron por LC-APCI/MS y las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato de la urea deseada.

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	masa
53		461,2
54		495,1

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	masa
55		417,1
56		369,2
57		355
58		369,2
59		383,3

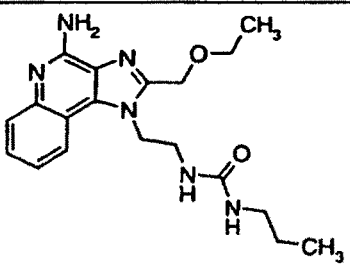
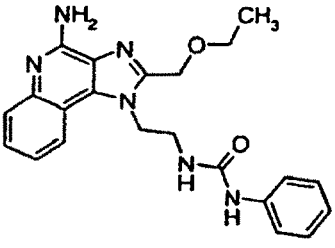
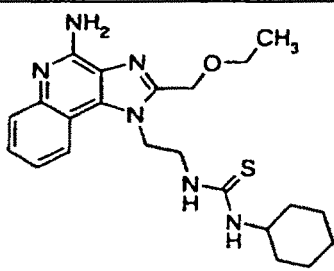
Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	masa
60		403,2
61		417,2
62		417,2
63		417,2
64		428,2

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	masa
65		431,2
66		431,2

Ejemplos 67 - 69

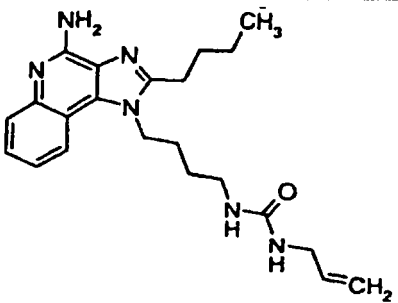
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon usando el siguiente método. Se pusieron hidrocloreto de 1-(2-aminoetil)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (50 mg), diclorometano (2 ml) y diisopropiletilamina (1,2 equiv.) en un vial de 2 dracmas (7,4 ml). El vial se puso en un agitador a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Se añadió el (tio)isocianato apropiado y el vial se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se analizó por LC/MS para confirmar la formación del producto deseado. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa (columna Capcell Pak C18, 35 mm x 20 mm, tamaño de partículas de 5 micrómetros, 20 ml/min, gradiente de elución de B al 5-95% en 10 min, mantenido en B al 95% durante 2 min, donde A = ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y B = ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo, detección de picos a 254 nm para inducir la recogida de fracciones). Las fracciones de la HPLC semi-prep se analizaron por LC-APCI/MS y las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato de la (tio)urea deseada.

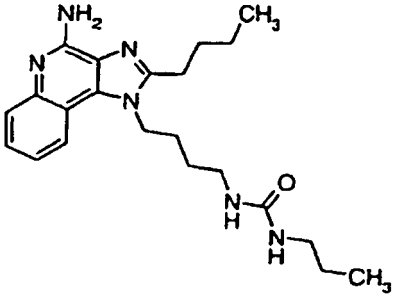
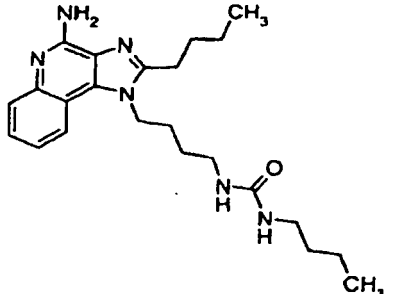
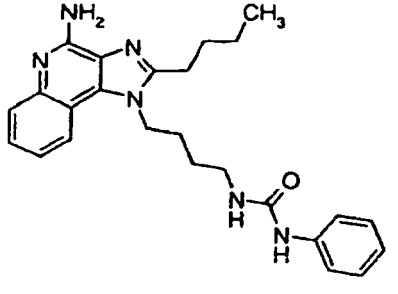
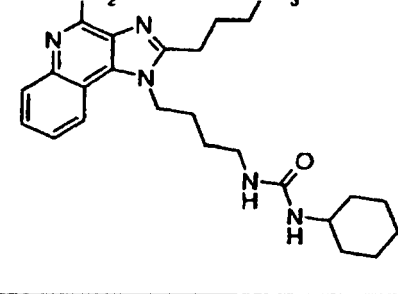
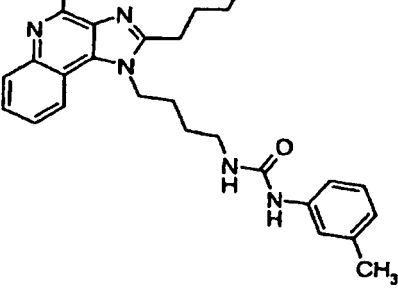
(Tabla pasa a página siguiente)

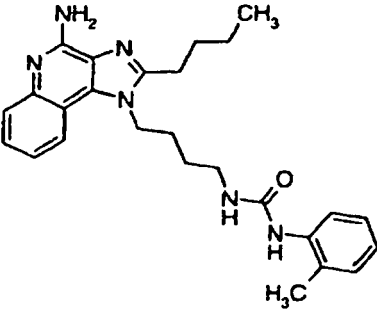
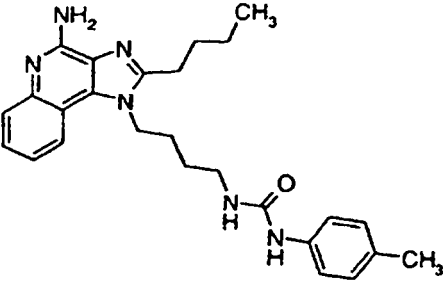
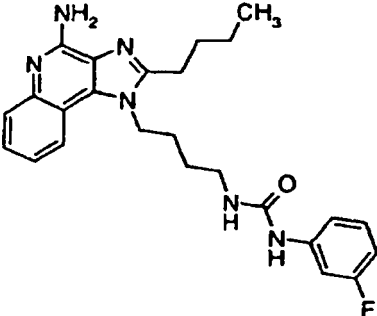
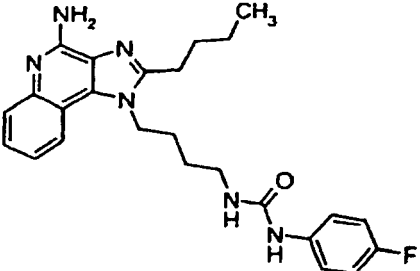
Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
67		371,1
68		405,1
69		427,1

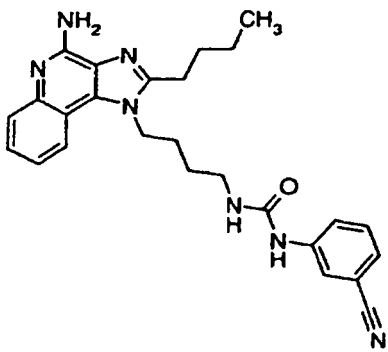
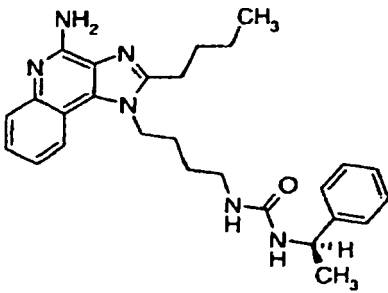
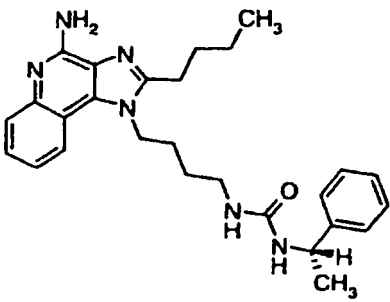
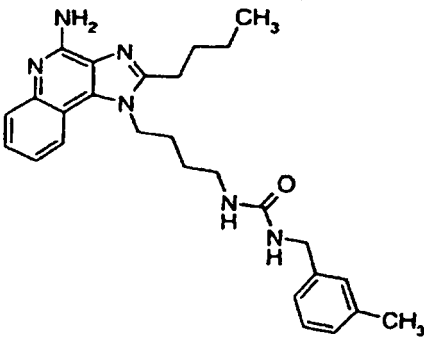
Ejemplos 70 - 99

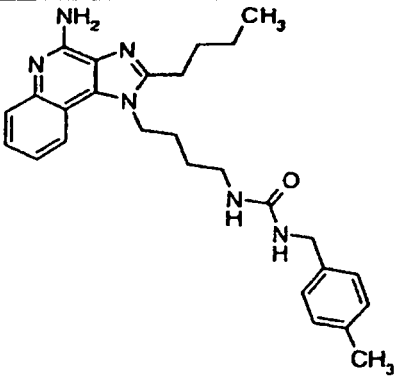
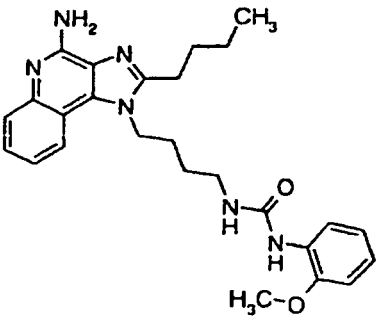
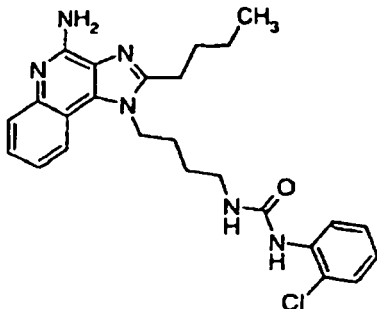
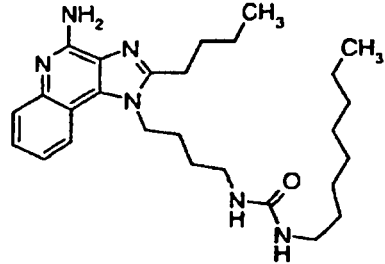
Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción II anterior haciendo reaccionar 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina con el isocianato apropiado usando el método general de los Ejemplos 53 - 66 anteriores.

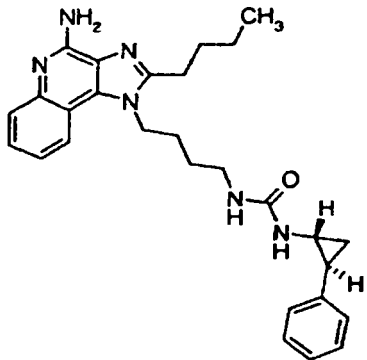
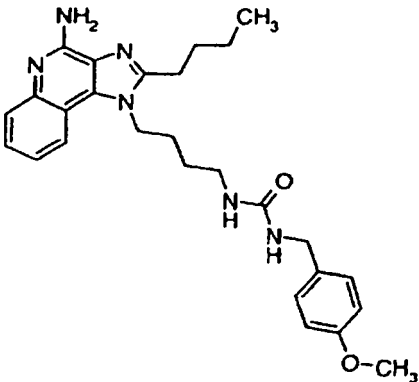
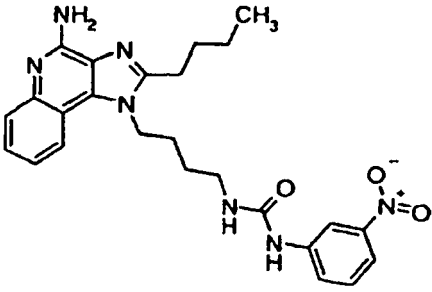
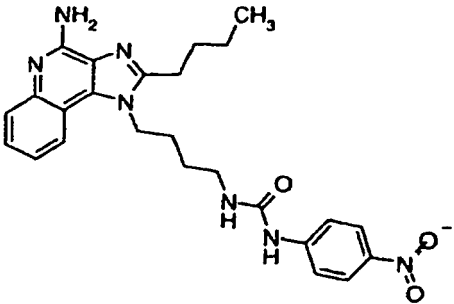
Ejemplo N°	Estructura de la base libre	Masa
70		395,2

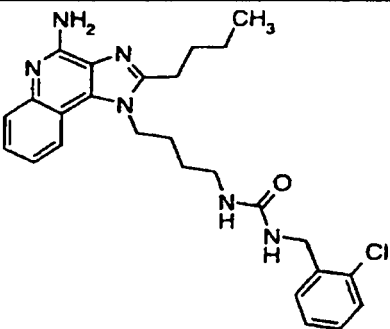
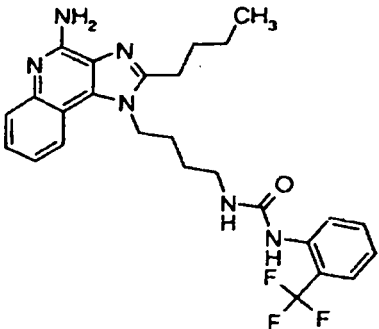
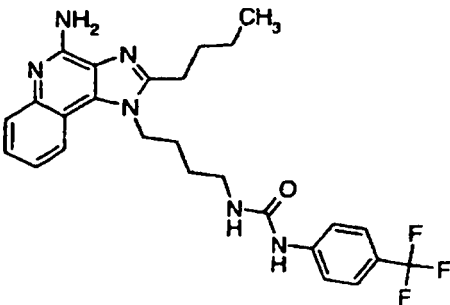
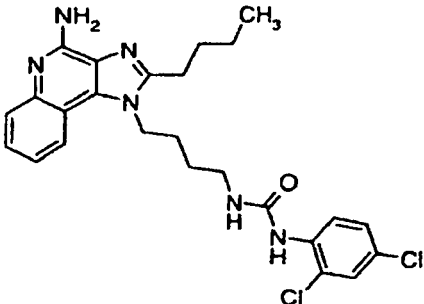
Ejemplo N°	Estructura de la base libre	Masa
71		397,3
72		411,3
73		431,2
74		437,3
75		445,2

Ejemplo N°	Estructura de la base libre	Masa
76		445,20
77		445,2
78		449,2
79		449,2

Ejemplo N°	Estructura de la base libre	Masa
80		456,2
81		459,3
82		459,3
83		459,3

Ejemplo N°	Estructura de la base libre	Masa
84		459,3
85		461,3
86		465,2
87		467,3

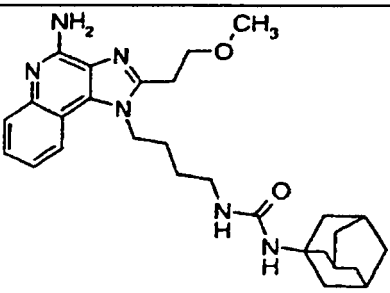
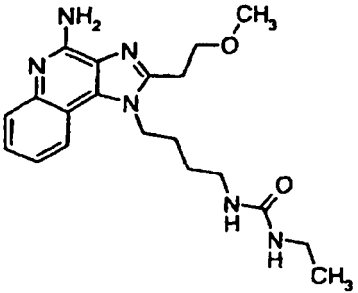
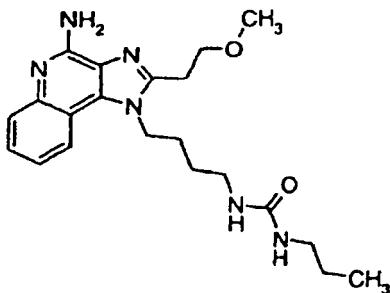
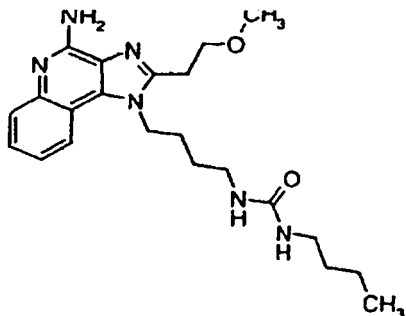
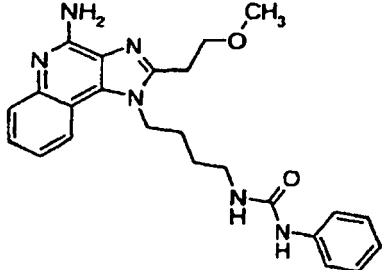
Ejemplo N°	Estructura de la base libre	Masa
88		471,3
89		475,3
90		476,2
91		476,2

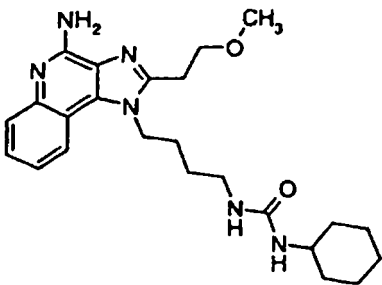
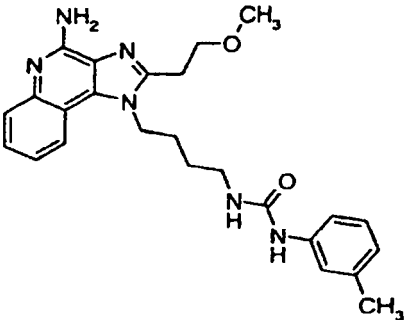
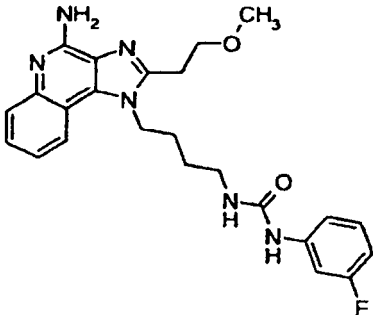
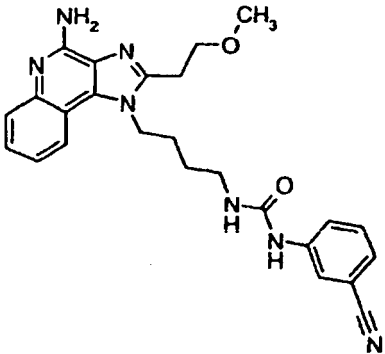
Ejemplo N°	Estructura de la base libre	Masa
92		479,2
93		499,2
94		499,2
95		499,2; 501,1

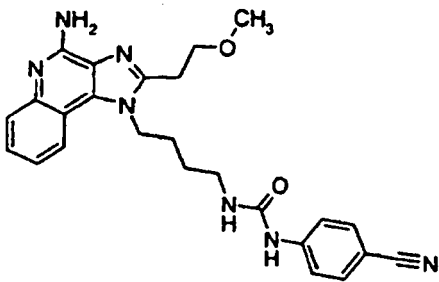
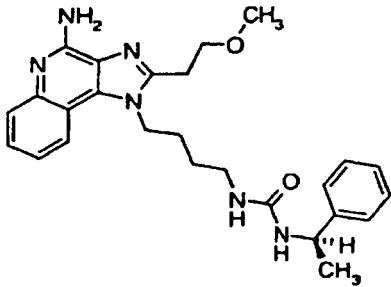
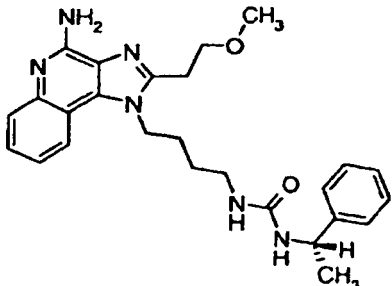
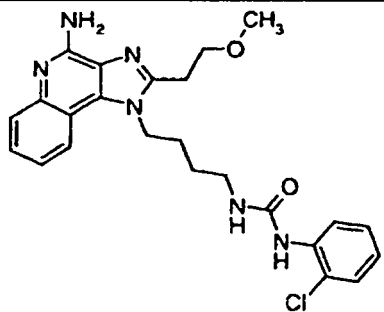
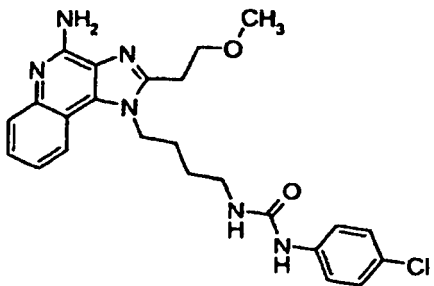
Ejemplo N°	Estructura de la base libre	Masa
96		499,2; 501,1
97		509; 511,1
98		509; 511,1
99		509; 511,1

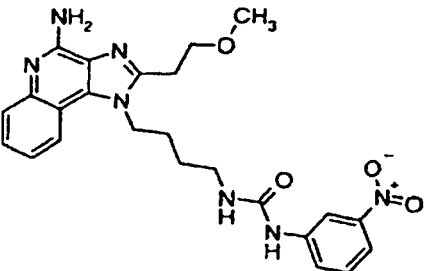
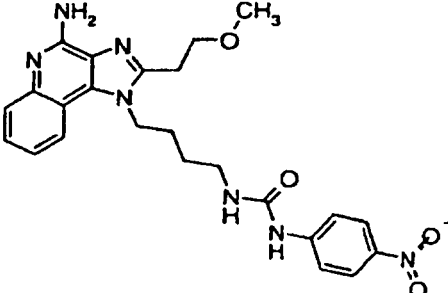
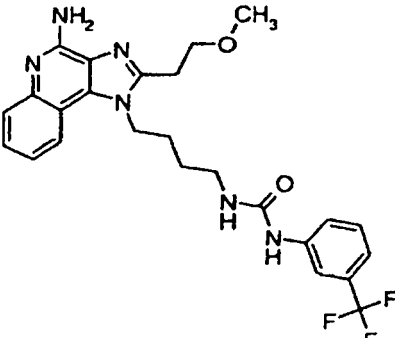
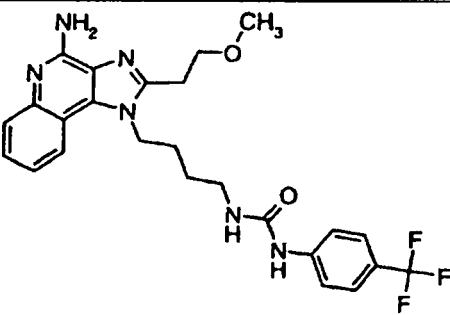
Ejemplos 100 - 119

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción II anterior haciendo reaccionar 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina con el isocianato apropiado usando el método general de los Ejemplos 53 - 66 anteriores.

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
100		491,3
101		385,2
102		399,2
103		413,2
104		433,2

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
105		439,2
106		447,2
107		451,1
108		458,2

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
109		458,2
110		461,2
111		461,2
112		467,1
113		467,1

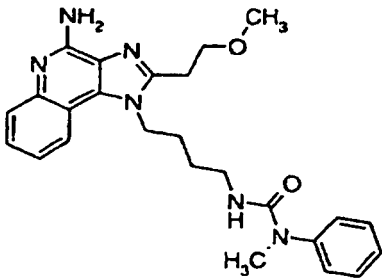
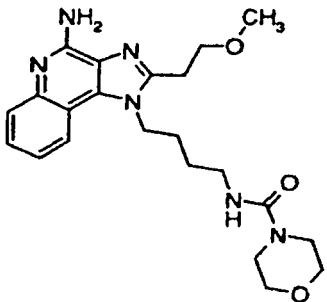
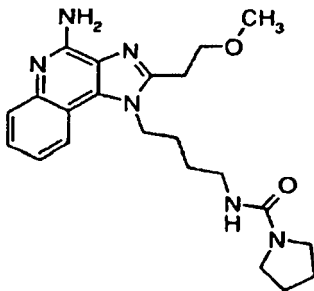
Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
114		478,1
115		478,1
116		501,2
117		501,2

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
118		501,0; 503,1
119		511; 513,1

Ejemplos 120 - 122

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción III anterior usando el siguiente método. Se pusieron 1-(4-aminobutyl)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (50 mg), diisopropiletilamina (34 μ l), diclorometano (2 ml) y el cloruro de carbamilo (1,1 equiv.) en un vial de 2 dracmas (7,4 ml). El vial se puso en un agitador durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analizó por LC/MS para confirmar la formación del producto deseado. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa (columna Capcell Pak C18, 35 mm x 20 mm, tamaño de partículas de 5 micrómetros, 20 ml/min, gradiente de elución de B al 5-95% en 10 min, mantenido en B al 95% durante 2 min, donde A = ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y B = ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo, detección de picos a 254 nm para inducir la recogida de fracciones). Las fracciones de la HPLC semi-prep se analizaron por LC-APCI/MS y las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato de la urea deseada.

(Tabla pasa a página siguiente)

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
120		447,3
121		427,2
122		411,3

Ejemplos 123 - 124

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción II anterior haciendo reaccionar 1-(4-aminobutil)-2-(4-metoxifenilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina con el isocianato apropiado usando el método general de los Ejemplos 53 - 66 anteriores.

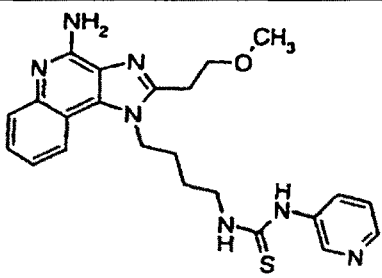
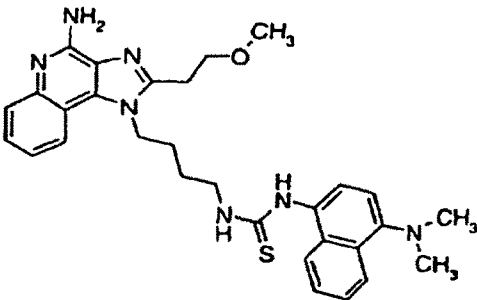
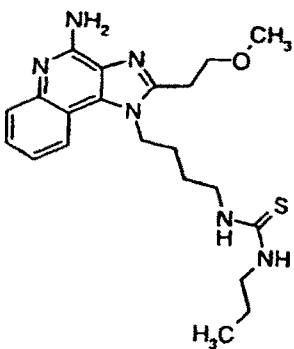
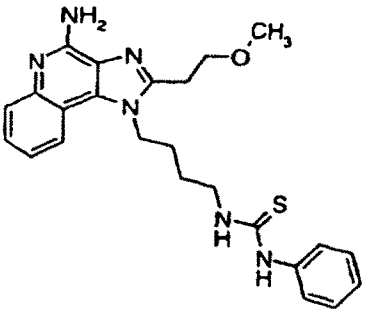
(Tabla pasa a página siguiente)

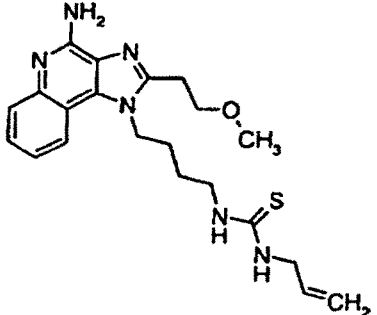
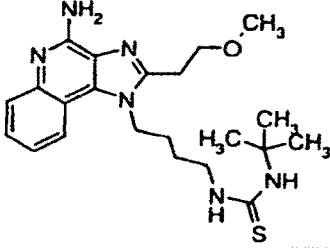
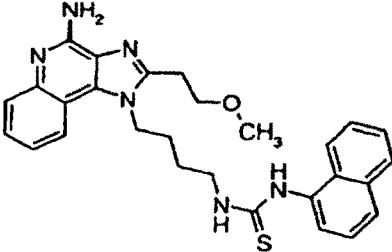
Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
123		461,3
124		495,3

Ejemplos 125 - 131

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción II anterior usando el siguiente método. Se pusieron 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (50 mg), diclorometano (2 ml) y el tioisocianato (1,1 equiv.) en un vial de 2 dracmas (7,4 ml). El vial se puso en un sonicador durante aproximadamente 30-60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analizó por LC/MS para confirmar la formación del producto deseado. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa (columna Capcell Pak C18, 35 mm x 20 mm, tamaño de partículas de 5 micrómetros, 20 ml/min, gradiente de elución de B al 5-95% en 10 min, mantenido en B al 95% durante 2 min, donde A = ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y B = ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo, detección de picos a 254 nm para inducir la recogida de fracciones). Las fracciones de la HPLC semi-prep se analizaron por LC-APCIMS y las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato de la tiourea deseada.

(Tabla pasa a página siguiente)

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
125		450,1
126		542,2
127		415,1
128		449,1

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
129		413,1
130		429,2
131		499,2

Ejemplos 132 - 137

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con la ruta sintética mostrada en el Esquema de Reacción VII anterior.

Parte A

Los materiales de partida tetrahydroquinolina amina se prepararon como se indica a continuación.

Se añadió una cantidad catalítica de óxido de platino (IV) a una solución de 1-(4-aminobutil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (2,2 g, 7,06 mmol) en ácido trifluoroacético (200 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi (3,44 x 10⁵ Pa) en un aparato Parr durante 6 días. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se combinó con ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y calentó en un baño de vapor durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se hizo básica con hidróxido amónico y después se extrajo con diclorometano. El extracto se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-aminobutil)-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido, p.f. 63-67°C.

Se añadió una cantidad catalítica de óxido de platino (IV) a una solución de 1-(4-aminobutil)-2-metoxietil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (7,7 g, 24,5 mmol) en ácido trifluoroacético (250 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi (3,44 x 10⁵ Pa) en un aparato Parr. El progreso de la reacción se controló por LC/MS. Se añadió más catalizador 7, 11 y 17 días después del comienzo de la reacción. Después de 25 días, la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de adyuvante de filtro Celite® para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se combinó con ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla se hizo básica (pH = 11) con hidróxido amónico y después se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). Los extractos se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 3,5 g de 1-(4-aminobutil)-6,7,8,9-tetrahidro-2-metoxietil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido.

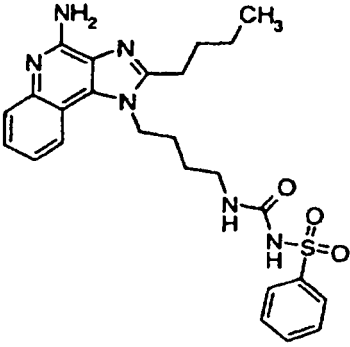
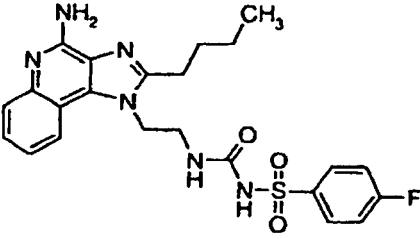
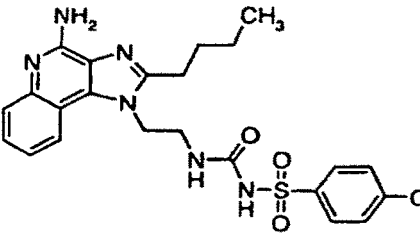
Parte B

Las tetrahydroimidazoquinolina aminas de la Parte A se hicieron reaccionar con el isocianato o isocianato de sulfonilo apropiado usando el método general de los Ejemplos 53 - 66 anteriores para proporcionar la sal trifluoroacetato de la urea o sulfonil urea deseada.

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
132		493,20
133		449,2
134		389,2
135		431,2
136		437,2
137		499,1

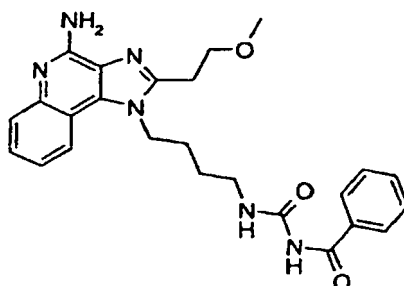
Ejemplos 138 - 140

Los ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción VI anterior usando el siguiente procedimiento. La 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (50 mg), diclorometano (2 ml) y el sulfonilisocianato (1,3 equiv.) se pusieron en un vial de 2 dracmas (7,4 ml). El vial se puso en un agitador a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analizó por LC/MS para confirmar la formación del producto deseado. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa (columna Capcell Pak C 18, 35 mm x 20 mm, tamaño de partículas de 5 micrómetros, 20 ml/min, gradiente de elución de B al 5-95% en 10 min, mantenido en B al 95% durante 2 min, donde A = ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y B = ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo, detección de picos a 254 nm para inducir la recogida de fracciones). Las fracciones de la HPLC semi-prep se analizaron por LC-APCI/MS y las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato de la sulfonilurea deseada.

Ejemplo N°	Estructura de la Base Libre	Masa
138		495,2
139		485,0
140		501,0, 503,0

Ejemplo 141

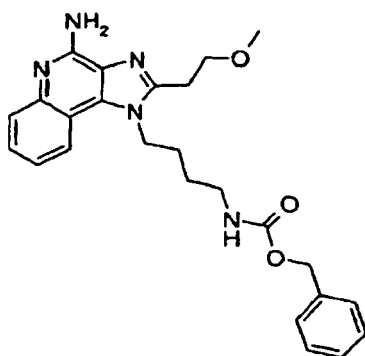
Trifluoroacetato de *N*¹-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-*N*³-benzoylurea



Este compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción V anterior. La 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (50 mg), diclorometano (2 ml) y benzoilisocianato (1,1 equiv.) se pusieron en un vial de 2 dracmas (7,4 ml). El vial se puso en un agitador durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analizó por LC/MS para confirmar la formación del producto deseado. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa (columna Capcell Pak C18, 35 mm x 20 mm, tamaño de partículas de 5 micrómetros, 20 ml/min, gradiente de elución de B al 5-95% en 10 min, mantenido en B al 95% durante 2 min, donde A = ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y B = ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo, detección de picos a 254 nm para inducir la recogida de fracciones). Las fracciones de la HPLC semi-prep se analizaron por LC-APCI/MS y las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto deseado. MS (APCI) m/e 461,2 (M+H).

Ejemplo 142

Trifluoroacetato de *N*-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato



Este compuesto se preparó de acuerdo con el método sintético del Esquema de Reacción IV anterior. La 1-(4-aminobutil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (50 mg), diisopropiletilamina (1,2 equiv.), diclorometano (2 ml) y cloroformiato de bencilo (1,1 equiv.) se pusieron en un vial de 2 dracmas (7,4 ml). El vial se puso en un agitador durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analizó por LC/MS para confirmar la formación del producto deseado. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC semi-preparativa (columna Capcell Pak C18, 35 mm x 20 mm, tamaño de partículas de 5 micrómetros, 20 ml/min, gradiente de elución de B al 5-95% en 10 min, mantenido en B al 95% durante 2 min, donde A = ácido trifluoroacético al 0,1%/agua y B = ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo, detección de picos a 254 nm para inducir la recogida de fracciones). Las fracciones de la HPLC semi-prep se analizaron por LC-APCI/MS y las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron para proporcionar la sal trifluoroacetato del compuesto deseado. MS (APCI) m/e 448,2 (M+H).

Inducción de citoquinas en células humanas

Se utilizó un sistema de células sanguíneas humanas *in vitro* para evaluar la inducción de citoquinas por los compuestos de la invención. La actividad se basa en la medición del interferón y el factor de necrosis tumoral (a) (IFN y TNF, respectivamente) secretados en el medio de cultivo como se describe por Testerman et. al. en "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372 (Septiembre, 1995).

Preparación de células sanguíneas para el cultivo

Se recoge sangre completa de donantes humanos sanos mediante venipunción en tubos de tipo vacutainer con EDTA. Se separan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre entera por centrifugación en gradiente de densidad usando Histopaque®-1077 (Sigma Chemicals. St. Louis. MO). Las PBMC se suspenden a $3-4 \times 10^6$ células/ml en medio RPMI 1640 que contiene suero bovino fetal al 10%, L-glutamina 2 mM y solución de penicilina/estreptomicina al 1% (RPMI completo). La suspensión de PBMC se añade a placas de cultivo de tejido estériles de fondo plano de 48 pocillos (Costar, Cambridge, MA, o Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) que contienen un volumen igual de medio RPMI completo que contiene el compuesto de ensayo.

Preparación del compuesto

Los compuestos se solubilizan en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debe ser mayor que una concentración final de 1% para la adición a los pocillos de cultivo.

ES 2 270 839 T3

Incubación

La solución de compuesto de ensayo se añade a 60 μM al primer pocillo que contiene RPMI completo y se realizan diluciones en serie (de tres veces o de diez veces). Después se añade la suspensión de PBMC a los pocillos en un volumen igual, llevando las concentraciones de compuesto de ensayo al intervalo deseado. La concentración final de suspensión de PBMC es $1,5\text{--}2 \times 10^6$ células/ml. Las placas se cubren con tapas de plástico estéril, se mezclan con suavidad y después se incuban durante 18 a 24 horas a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Separación

Después de la incubación, las placas se centrifugan durante 5-10 minutos a 1000 rpm (aproximadamente 200 x g) a 4°C. El sobrenadante del cultivo de células se retira con una pipeta de polipropileno estéril y se traslada a tubos de polipropileno estériles. Las muestras se mantienen a una temperatura de -30 a -70°C hasta el análisis. En las muestras se analizan el interferón (a) y el factor de necrosis tumoral (a) por ELISA.

Análisis de interferón (a) y Factor de Necrosis Tumoral (a) por ELISA

La concentración de interferón (a) se determina por ELISA usando un kit Multi-Especie Humano de PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ.

La concentración de factor de necrosis tumoral (a) (TNF) se determina usando kits ELISA disponibles en Genzyme, Cambridge, MA; R&D Systems, Minneapolis, MN; o Pharmingen, San Diego, CA.

La tabla a continuación lista la concentración más baja encontrada que induce interferón, y la concentración más baja encontrada que induce el factor de necrosis tumoral para cada compuesto. A “***” indica que no se vio ninguna inducción a ninguna de las concentraciones ensayadas (0,12, 0,37, 1,11, 3,33, 10 y 30 μM). Un “****” indica que no se observó inducción a ninguna de las concentraciones ensayadas (0,0001, 0,001, 0,01, 0,1, 1 y 10 μM).

(Tabla pasa a página siguiente)

Inducción de citoquinas en células humanas		
Ejemplo número	Concentración eficaz más baja (μM)	
	Interferón	Factor de necrosis tumoral
2	0,37	3,33
16	1,11	10
2	0,37	3,33
4	**	**
17	**	30
19	1,11	30
20	1,11	30
21	**	**
22	**	10
23	**	10
24	**	**
25	3,33	**
26	10	**
27	**	**
28	1,11	3,33
29	**	10
30	3,33	30
31	**	10
32	10	10
33	**	**
34	**	**

Inducción de citoquinas en células humanas		
Ejemplo número	Concentración eficaz más baja (µM)	
	Interferón	Factor de necrosis tumoral
35	1,11	10
36	1,11	10
37	1,11	10
38	**	**
39	1,11	10
40	0,37	3,33
41	1,11	10
42	**	**
43	**	**
44	1,11	10
45	3,33	**
46	1,11	3,33
1	3,33	30
47	3,33	10
48	0,37	3,33
49	3,33	3,33
50	**	**
51	30	30
52	1,11	10
6	0,37	**
5	3,33	**
67	1	10
69	0,1	1
68	1	1

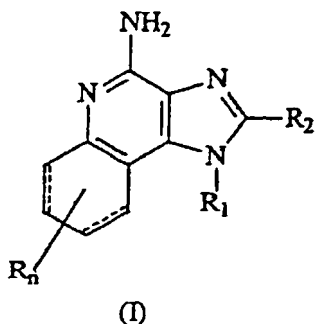
Inducción de citoquinas en células humanas		
Ejemplo número	Concentración eficaz más baja (µM)	
	Interferón	Factor de necrosis tumoral
137	1	10
132	0,01	1
133	0,1	10
53	***	10
54	***	10
55	1	1
56	1	1
139	***	***
140	10	***
100	0,001	10
125	0,0001	10
126	0,0001	1
127	0,0001	1
120	0,0001	0,01
121	0,01	10
122	0,001	1
71	0,001	1
81	0,01	1
82	0,01	0,1
83	0,1	1
84	0,1	1
85	0,001	0,1
86	0,1	1
87	1	***

Inducción de citoquinas en células humanas		
Ejemplo número	Concentración eficaz más baja (µM)	
	Interferón	Factor de necrosis tumoral
88	0,1	1
89	0,1	10
101	0,01	1
102	0,001	1
103	0,0001	0,1
104	0,0001	1
105	0,001	1
106	0,0001	1
107	0,0001	1
108	0,0001	0,0001
109	0,0001	0,1
141	***	10
110	0,001	1
111	0,001	1
112	0,0001	0,1
113	0,0001	1
114	0,0001	0,01
115	0,0001	1
116	0,0001	1
117	10	10
118	10	10
119	10	10
142	0,0001	0,1
134	0,001	1

Inducción de citoquinas en células humanas		
Ejemplo número	Concentración eficaz más baja (µM)	
	Interferón	Factor de necrosis tumoral
135	0,01	10
136	0,0001	1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que

R_1 es -alquil-NR₃-CY-NR₅-X-R₄ o -alquenil-NR₃-CY-NR₅-X-R₄ donde

Y es =O o =S; X es un enlace, -CO- o -SO₂-;

R_4 es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo o alquenilo, pudiendo estar cada uno de ellos sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

-alquilo;

-alquenilo;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-arilo sustituido;

-heteroarilo sustituido;

-heterociclilo sustituido;

-O-alquilo;

-O-(alquil)₀₋₁-arilo;

-O-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;

-O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;

-O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;

-O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;

-O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;

-COOH;

-CO-O-alquilo;

-CO-alquilo;

-S(O)₀₋₂-alquilo

ES 2 270 839 T3

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;

5 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;

10 -S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;

-(alquil)₀₋₁-NR₃R₃;

15 -(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-O-alquilo;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-alquilo;

20 -(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-arilo;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-arilo sustituido;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroarilo;

25 -(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroarilo sustituido;

-N₃;

-halógeno;

30 -haloalquilo;

-haloalcoxi;

35 -CO-haloalcoxi;

-NO₂;

-CN;

40 -OH;

-SH; y, en caso de alquilo, alquenilo o heterociclilo, oxo;

45 con la condición de que cuando X es un enlace R₄ puede ser adicionalmente hidrógeno;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

50 -hidrógeno;

-alquilo;

-alquenilo;

55 -arilo;

-arilo sustituido;

60 -heteroarilo;

-heteroarilo sustituido;

-alquil-O-alquilo;

65 -alquil-O-alquenilo; y

ES 2 270 839 T3

-alquilo o alquenido sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

-OH;

-halógeno;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

-CO-alquilo C₁₋₁₀;

-CO-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

-arilo;

-arilo sustituido;

-heteroarilo;

-heteroarilo sustituido;

-heterociclilo;

-heterociclilo sustituido;

-CO-arilo;

-CO-(arilo sustituido);

-CO-heteroarilo; y

-CO-(heteroarilo sustituido);

cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₁₀;

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C₁₋₁₀, o R₄ y R₅ pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido de 3 a 7 miembros,

n es de 0 a 4 y cada R presente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halógeno y trifluorometilo, y donde las expresiones "arilo sustituido", "heteroarilo sustituido" y "heterociclilo sustituido" indican que los anillos o sistemas de anillos en cuestión están sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), nitro, alquilcarbonilo, alquencilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, nitrilo, alcocarbonilo, alcanoiloxi y alcanoiltio, y en el caso de heterociclilo, oxo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X es un enlace e Y es =O.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que R₁ es -(CH₂)₂₋₄-NR₃-CO-NR₅-R₄.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X es un enlace e Y es =S.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X es un enlace y R₄ es hidrógeno.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Y es = O y X es -CO-.

7. Un compuesto de las reivindicaciones 2, 4 y 6 en el que R₄ es alquilo, fenilo o piridilo, que pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

-alquilo;

-alquenido;

	-arilo;
	-heteroarilo;
5	-heterociclilo;
	-arilo sustituido;
10	-heteroarilo sustituido;
	-heterociclilo sustituido;
	-O-alquilo;
15	-O-(alquil) ₀₋₁ -arilo;
	-O-(alquil) ₀₋₁ -arilo sustituido;
20	-O-(alquil) ₀₋₁ -heteroarilo;
	-O-(alquil) ₀₋₁ -heteroarilo sustituido;
	-O-(alquil) ₀₋₁ -heterociclilo;
25	-O-(alquil) ₀₋₁ -heterociclilo sustituido;
	-COOH;
30	-CO-O-alquilo;
	-CO-alquilo;
	-S(O) ₀₋₂ -alquilo;
35	-S(O) ₀₋₂ -(alquil) ₀₋₁ -arilo;
	-S(O) ₀₋₂ -(alquil) ₀₋₁ -arilo sustituido;
40	-S(O) ₀₋₂ -(alquil) ₀₋₁ -heteroarilo;
	-S(O) ₀₋₂ -(alquil) ₀₋₁ -heteroarilo sustituido;
	-S(O) ₀₋₂ -(alquil) ₀₋₁ -heterociclilo;
45	-S(O) ₀₋₂ -(alquil) ₀₋₁ -heterociclilo sustituido;
	-(alquil) ₀₋₁ -NR ₃ R ₃ ;
50	-(alquil) ₀₋₁ -NR ₃ -CO-O-alquilo;
	-(alquil) ₀₋₁ -NR ₃ -CO-alquilo;
	-(alquil) ₀₋₁ -NR ₃ -CO-arilo;
55	-(alquil) ₀₋₁ -NR ₃ -CO-arilo sustituido;
	-(alquil) ₀₋₁ -NR ₃ -CO-heteroarilo;
60	-(alquil) ₀₋₁ -NR ₃ -CO-heteroarilo sustituido;
	-N ₃ ;
	-halógeno;
65	-haloalquilo;
	-haloalcoxi;

-CO-haloalcoxi;

-NO₂;

-CN;

-OH;

-SH; y, en el caso de alquilo, oxo, y donde las expresiones “arilo sustituido”, “heteroarilo sustituido” y “heterociclilo sustituido” indican que los anillos o sistemas de anillos en cuestión están sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), nitro, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, nitrilo, alcóxicarbonilo, alcanoiloxi y alcanoiltio, y en el caso de heterociclilo, oxo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que Y es =O y X es -SO₂-.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 6 y 8 en el que n es 0.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 6 y 8 en el que R₃ es hidrógeno.

11. Un compuesto de la reivindicación 8 en el que R₁ es -(CH₂)₂₋₄-NR₃-CO-NR₅-SO₂-R₄.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 6 y 8 en el que R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno; alquilo; alquil-O-alquilo; (alquil)₀₋₁ arilo, (alquil)₀₋₁-(arilo sustituido); (alquil)₀₋₁-heteroarilo; y (alquil)₀₋₁-(heteroarilo sustituido), y donde las expresiones “arilo sustituido” y “heteroarilo sustituido” indican que el anillo o sistemas de anillos en cuestión están sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), nitro, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, nitrilo, alcóxicarbonilo, alcanoiloxi y alcanoiltio.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 6 y 8 en el que R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alquil C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 6 y 8 en el que R₄ es alquilo o fenilo, que pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

-alquilo;

-alquenilo;

-arilo;

-heteroarilo;

-heterociclilo;

-arilo sustituido;

-heteroarilo sustituido;

-heterociclilo sustituido;

-O-alquilo;

-O-(alquil)₀₋₁-arilo;

-O-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;

-O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;

-O-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;

-O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;

-O-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;

-COOH;

-CO-O-alquilo;

-CO-alquilo;

-S(O)₀₋₂-alquilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-arilo sustituido;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heteroarilo sustituido;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo;

-S(O)₀₋₂-(alquil)₀₋₁-heterociclilo sustituido;

-(alquil)₀₋₁-NR₃R₃;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-O-alquilo;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-alquilo;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-arilo;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-arilo sustituido;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroarilo;

-(alquil)₀₋₁-NR₃-CO-heteroarilo sustituido;

-N₃;

-halógeno;

-haloalquilo;

-haloalcoxi;

-CO-haloalcoxi;

-NO₂;

-CN;

-OH;

-SH; y, en el caso de alquilo, oxo, y donde las expresiones “arilo sustituido”, “heteroarilo sustituido” y “heterociclilo sustituido” indican que los anillos o sistemas de anillos en cuestión están sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxí, halógeno, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), nitro, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, nitrilo, alcoxicarbonilo, alcanoiloxi y alcanoiltio, y en el caso de heterociclilo, oxo.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 6 y 8 en el que R₄ es fenilo que están sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, halógeno, nitrilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 6 y 8 en el que R₄ y R₅ se combinan para formar un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir de 3 a 7 miembros, y donde la expresión “sustituido” indica que los anillos o sistemas de anillos en cuestión están sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxí, halógeno, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), nitro, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroa-

rilcarbonilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, nitrilo, alcoxicarbonilo, alcanoiloxi y alcanoilto, y en el caso de heterociclilo, oxo.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 6 y 8 en el que R_4 y R_5 se combinan para formar un anillo de pirrolidina o morfolina sustituido o sin sustituir, y donde la expresión "sustituido" indica que los anillos o sistemas de anillos en cuestión están sustituidos adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, alquiltio, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, haloalquilcarbonilo, haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), nitro, alquilcarbonilo, alquénilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicloalquilo, nitrilo, alcoxicarbonilo, alcanoiloxi y alcanoilto, y en el caso de heterociclilo, oxo.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4, 6 y 8 en el que los enlaces discontinuos están ausentes.

19. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-bencilurea;

N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-butilurea;

N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-(2-etilfenil)urea;

N-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-ciclohexilurea;

N'-[4-(4-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N-metil-N-fenilurea;

N-[2-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]-N'-fenilurea;

N-[2-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]-N'-(4-fenoxifenil)urea;

N-[2-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]-N'-bencilurea;

N-[2-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]-N'-propilurea;

N-[2-(4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]-N'-propilurea;

N-[2-(4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]-N'-fenilurea;

N-[2-(4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]-N'-ciclohexilurea;

N-[2-(4-amino-2-(etoximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]-N'-ciclohexilurea;

N-[2-(4-amino-2-(etoximetil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etil]-N'-fenilurea;

N-[4-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-N'-propilurea;

N-[4-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-[(1*S*)-1-feniletil]urea;

N-[4-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-[(1*R*)-1-feniletil]urea;

N-[4-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-(2-metoxifenil)urea;

N-(4-acetilfenil)-N'-[4-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]urea;

N-[4-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-[4-(dimetilamino)fenil]urea;

N-[4-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-(4-metoxibencil)urea;

N-[4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-propilurea;

N-[4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N-fenilurea;

N-[4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-ciclohexilurea;

N-[4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5'-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-(3-metilfenil)urea;

N-[4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-(3-fluorofenil)urea;

ES 2 270 839 T3

N⁴-4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil-4-morfolinacarboxamida;

N-{4-[4-amino-2-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-propilurea;

5 N-{4-[4-amino-2-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-fenilurea; y

N-{4-[4-amino-2-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-(3-piridil)urea;

10 del grupo que consiste en:

N-[4-(4-amino-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-bencilurea;

N'-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N,N-dimetilurea;

15 N⁴-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-4-morfolinacarboxamida; y

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-fenilurea;

20

del grupo que consiste en:

N-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etil}-N'-ciclohexiltiurea;

25

N-[4-(4-amino-2-butil-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-N'-ciclohexiltiurea;

N-(4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil)-N'-(3-piridil)tiurea;

30

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-(4-(dimetilamino)-1-naftil)tiurea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-propiltiurea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-feniltiurea;

35

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-feniltiurea;

N-alil-N'-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}tiurea;

40

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-(*terc*-butil)tiurea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-(1-naftil)tiurea;

N-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-N'-(*terc*-butil)tiurea; y

45

N-alil-N'-{4-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}tiurea;

del grupo que consiste en:

50

4-amino-2-butil-1-[4-({[(fenilsulfonil)amino]carbonil)amino)butil]-6,7,8,9-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina;

4-amino-2-butil-1-[4-({[(fenilsulfonil)amino]carbonil}amino)butil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina;

55

4-amino-2-butil-1-[4-({[(4-fluorofenil)sulfonil]amino]carbonil)amino]butil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina;

4-amino-2-butil-1-[4-({[(4-clorofenil)sulfonil]amino]carbonil)amino]butil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina;

60

4-amino-2-butil-1-[4-({[(4-etilfenil)sulfonil]amino]carbonil)amino]butil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina;

4-amino-2-(2-metoxietil)-1-[4-({[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil)amino]butil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina;

65

4-amino-2-(2-metoxietil)-1-[4-({[(fenilsulfonil)amino]carbonil}amino)butil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina;

4-amino-2-(etoximetil)-1-[2-({[(fenilsulfonil)amino]carbonil}amino)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina;

ES 2 270 839 T3

4-amino-2-butil-1-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina; y

4-amino-2-butil-1-{2-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

5 20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 21. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para preparar un medicamento útil en un método para inducir la biosíntesis de citoquinas en un animal.

10 22. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para preparar un medicamento útil en un método para tratar una enfermedad viral en un animal.

15 23. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para preparar un medicamento útil en un método para tratar una enfermedad neoplásica en un animal.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65