

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 853 924**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2016 PCT/EP2016/071782**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17046216**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2016 E 16770461 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020 EP 3350180**

54 Título: **Derivados de 8-[6-[3-(amino)propoxi]-3-piridil]1-isopropilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona como moduladores selectivos de la cinasa de la ataxia telangiectasia mutada (ATM) para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

17.09.2015 GB 201516504

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.09.2021

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**PIKE, KURT, GORDON;
BARLAAM, BERNARD, CHRISTOPHE;
HUNT, THOMAS, ANTHONY y
EATHERTON, ANDREW, JOHN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 853 924 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 8-[6-[3-(amino)propoxi]-3-piridil]1-isopropilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona como moduladores selectivos de la cinasa de la ataxia telangiectasia mutada (ATM) para el tratamiento del cáncer

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 Esta memoria descriptiva se refiere a compuestos de tipo imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Estos compuestos y sales modulan selectivamente la cinasa de la ataxia telangiectasia mutada ("ATM", por sus siglas en inglés) y, por lo tanto, la memoria descriptiva también se refiere a compuestos de tipo imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona sustituidos y sales de estos para su uso para tratar o prevenir la enfermedad mediada por ATM, incluido el cáncer. Esta memoria descriptiva se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de tipo imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables de estos; kits que comprenden tales compuestos y sales; métodos de producción de tales compuestos y sales; e intermedios útiles en tal producción.

ANTECEDENTES

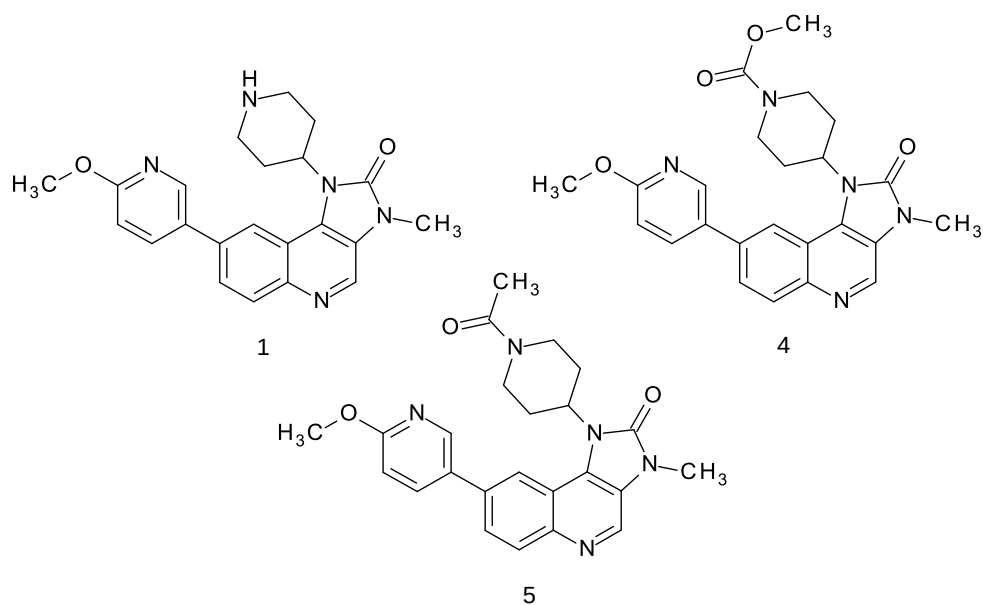
- 15 La cinasa ATM es una treonina cinasa identificada inicialmente como el producto del gen mutado en la ataxia telangiectasia. La ataxia telangiectasia está ubicada en el cromosoma humano 11q22-23 y codifica una proteína grande de aproximadamente 350 kDa, que está caracterizada por la presencia de un dominio de serina/treonina-cinasa de tipo fosfatidilinositol ("PI")-3-cinasa flanqueado por dominios FRAP-ATM-TRRAP y FATC que modulan la actividad y función de la cinasa ATM. Se ha identificado la cinasa ATM como el agente más importante de la respuesta al daño del ADN suscitada por roturas bicatenarias. Principalmente actúa en las transiciones del ciclo celular S/G2/M y en las horquillas de replicación colapsadas para iniciar los puntos de control del ciclo celular, modificación de la cromatina, reparación por HR (siglas en inglés de recombinación homóloga) y cascadas de señalización pro-supervivencia con el fin de mantener la integridad celular después del daño del ADN (Lavin, M. F.; *Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, 759-769).

- 25 La señalización de la cinasa ATM se puede dividir de manera amplia en dos categorías: una ruta clásica, que señala junto con el complejo Mre11-Rad50-NBS1 de las roturas bicatenarias y activa el punto de control del daño del ADN, y varios modos de activación no clásicos, que están activados por otras formas de estrés celular (Cremona *et al.*, *Oncogene* **2013**, 3351-3360).

- 30 La cinasa de ATM se activa de manera rápida y vigorosa en respuesta a las roturas bicatenarias y supuestamente es capaz de fosforilar más de 800 sustratos (Matsuoka *et al.*, *Science* **2007**, 1160-1166) y coordinar múltiples rutas de respuesta a estrés (Kurz y Lees Miller, *DNA Repair* **2004**, 889-900). La cinasa ATM está presente principalmente en el núcleo de la célula en una forma homodimérica inactiva pero que se autofosforila en Ser1981 tras detectar una rotura bicatenaria de ADN (ruta clásica), lo que conlleva la disociación en un monómero con la actividad cinasa completa (Bakkenist *et al.*, *Nature* **2003**, 499-506). Este es un evento de activación crucial, y la ATM fosfo-Ser1981 es, por lo tanto, un biomarcador fármacodinámico directo y de selección del paciente para la dependencia de la ruta del tumor.

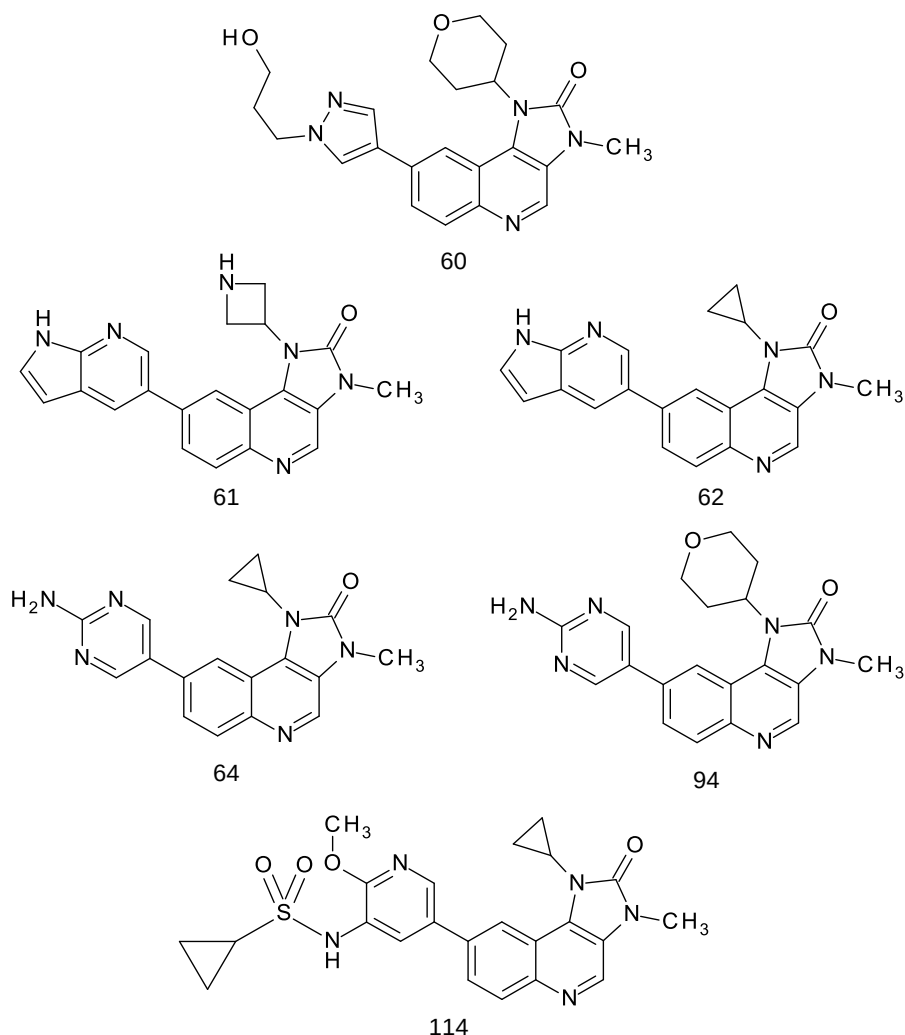
- 35 La cinasa ATM responde a roturas bicatenarias directas provocadas por tratamientos contra el cáncer comunes tales como la radiación ionizante y los inhibidores de la topoisomerasa-II (doxorubicina, etopósido) pero también inhibidores de la topoisomerasa-I (por ejemplo, irinotecán y topotecán) mediante la conversión de una rotura monocatenaria en una rotura bicatenaria durante la replicación. La inhibición de la cinasa ATM puede potenciar la actividad de cualquiera de estos agentes y, como resultado, se espera que los inhibidores de la cinasa ATM sean útiles en el tratamiento del cáncer.

- 40 El documento CN102372711A presenta ciertos compuestos de tipo imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona de los que se menciona que son inhibidores duales de la PI-3-cinasa α y la cinasa diana de rapamicina de mamíferos ("mTOR", por sus siglas en inglés). Entre los compuestos presentados en el documento CN102372711A están los siguientes:



Ciertos compuestos presentados en el documento CN102372711A

El documento CN102399218A presenta ciertos compuestos de tipo imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona de los que se menciona que son inhibidores de la PI-3-kinasa α . Entre los compuestos presentados en el documento CN102399218A están los siguientes:



Ciertos compuestos presentados en el documento CN102399218A

Aunque se comunica que los compuestos de los documentos CN102372711A y CN102399218A poseen actividad contra la PI-3-quinasa α y en algunos casos la quinasa mTOR, sigue siendo necesario desarrollar nuevos compuestos que sean más eficaces contra diferentes enzimas de tipo quinasa, tales como la quinasa ATM. Se necesitan además nuevos compuestos que actúen contra ciertas enzimas de tipo quinasa, como la quinasa ATM, de una manera sumamente selectiva (es decir, modulando ATM de manera más eficaz que otras dianas biológicas).

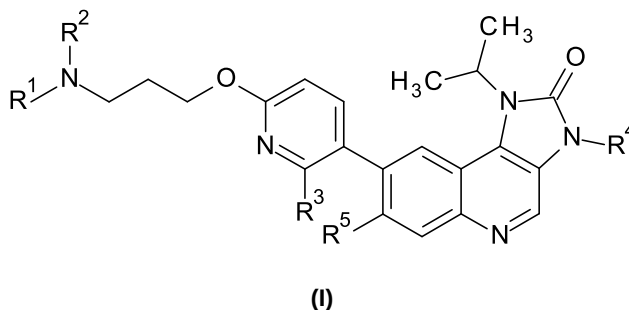
El documento WO2015/084384A1 describe derivados de (2-aminoimidazo(1,2-*b*)piridazino-3-carbonil)amino y (2-aminopirazolo(1,5-*a*)piridino-3-carbonil)amino como inhibidores de proteína quinasa ATM y relacionada con Rad3. El documento WO2015/170081A1 describe compuestos de imidazo [4,5-*c*]quinolin-2-ona como inhibidores de la quinasa ATM.

Tal como se demuestra en otra parte de la memoria descriptiva de (por ejemplo, en los ensayos con células descritos en la sección experimental), los compuestos de la presente memoria descriptiva poseen por lo general una actividad inhibitoria de la quinasa ATM muy potente, pero una actividad mucho menos potente contra otras enzimas de tipo tirosina-quinasa, tales como la PI-3-quinasa α , quinasa mTOR y proteína quinasa relacionada con ataxia telangiectasia y Rad3 ("ATR", por sus siglas en inglés). Como tales, los compuestos de la presente memoria descriptiva no solamente inhiben la quinasa ATM, sino que se pueden considerar que son inhibidores sumamente selectivos de la quinasa ATM.

Como resultado de su naturaleza sumamente selectiva, se espera que los compuestos de la presente memoria descriptiva sean especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la quinasa ATM está implicada (por ejemplo, en el tratamiento del cáncer), pero donde resulta deseable minimizar la toxicidad o efectos inespecíficos que puedan deberse a la inhibición de otras enzimas de tipo tirosina-quinasa, tales como la clase PI-3-quinasa α , quinasa mTOR y quinasa ATR.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En resumen, esta memoria descriptiva describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I):



(I)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ es metilo;

R² es hidro o metilo; o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino;

R³ es hidro o fluoro;

10 R⁴ es hidro o metilo; y

R⁵ es hidro o fluoro.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en terapia.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.

FIGURAS

20 **Figura 1:** Patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

Figura 2: Termograma de DSC de la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

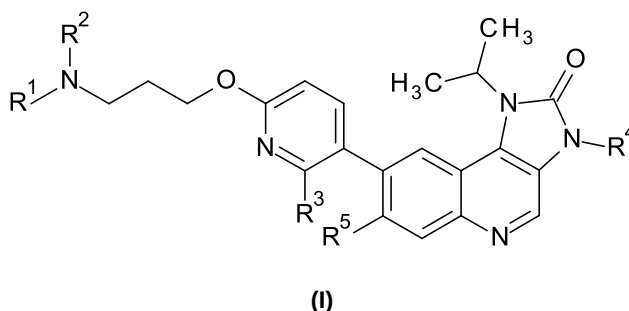
Figura 3: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

25 **Figura 4:** Termograma de DSC de la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

DESCRIPCION DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

Muchas realizaciones de la invención se detallan a lo largo de la memoria descriptiva y serán evidentes para un lector experto en la técnica.

30 En la primera realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ es metilo;

5 **R²** es hidrógeno o metilo; o **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino;

R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o flúor.

10 Un grupo "hidro" es equivalente a un átomo de hidrógeno. Los átomos con un grupo hidro enlazado a ellos se pueden considerar no sustituidos.

15 Cuando se menciona que "**R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino" esto significa que los grupos **R¹** y **R²** están conectados mediante un enlace covalente carbono-carbono para formar una cadena de alqueno no sustituida de longitud apropiada para formar el anillo correspondiente. Por ejemplo, cuando **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de pirrolidino, **R¹** y **R²** juntos representan una cadena de butileno no sustituida que está enlazada al átomo de nitrógeno relevante en la Fórmula (I) en ambos carbonos terminales.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se utiliza para especificar que un objeto (por ejemplo, una sal, forma farmacéutica o excipiente) es adecuado para su uso en pacientes. Se puede consultar una lista a modo de ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) es, por ejemplo, una sal de adición de ácido. Una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula (I) se puede formar poniendo el compuesto en contacto con un ácido inorgánico u orgánico adecuado en condiciones conocidas por el experto. Una sal de adición de ácido se puede formar, por ejemplo, empleando un ácido inorgánico seleccionado a partir del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal de adición de ácido también se puede formar empleando un ácido orgánico seleccionado a partir del grupo constituido por ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido *para*-toluenosulfónico.

30 Por lo tanto, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico o ácido *para*-toluenosulfónico. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido metanosulfónico. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido *mono*-metanosulfónico, es decir, la estequiometría del compuesto de Fórmula (I) con respecto al ácido metanosulfónico es 1:1.

40 Una realización adicional proporciona cualquiera de las realizaciones definidas en la presente (por ejemplo, la realización de la reivindicación 1) con la condición de que uno o más Ejemplos específicos (por ejemplo, uno, dos o tres Ejemplos específicos) seleccionados a partir del grupo constituido por los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18 sean excluidos individualmente.

45 Algunos valores de grupos variables en la Fórmula (I) son como se indican a continuación. Tales valores se pueden utilizar combinados con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones (por ejemplo, la reivindicación 1) o realizaciones definidas en la presente para proporcionar realizaciones adicionales.

- a) **R¹** es metilo.
- b) **R²** es metilo.
- c) **R²** es hidro.
- d) **R¹** es metilo y **R²** es hidro o metilo.
- 5 e) **R¹** y **R²** son ambos metilo.
- f) **R¹** y **R²** son ambos metilo; o **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino.
- g) **R¹** y **R²** son ambos metilo; o **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino.
- 10 h) **R¹** y **R²** son ambos metilo; o **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de pirrolidino.
- i) **R¹** y **R²** son ambos metilo; o **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de piperidino.
- j) **R¹** y **R²** son ambos metilo.
- 15 k) **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino.
- l) **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino.
- m) **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de pirrolidino.
- n) **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de piperidino.
- 20 o) **R³** y **R⁵** son ambos hidro.
- p) **R³** y **R⁵** son ambos fluoro.
- q) **R³** es hidro.
- r) **R³** es fluoro.
- s) **R⁴** es hidro.
- 25 t) **R⁴** es metilo.
- u) **R⁵** es hidro.
- v) **R⁵** es fluoro.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

- 30 **R¹** es metilo;
- R²** es hidro o metilo; o **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino;
- R³** es hidro o fluoro;
- R⁴** es hidro o metilo; y
- 35 **R⁵** es hidro o fluoro.
- En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:
- R¹** es metilo;
- R²** es hidro o metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o metilo; y

R^5 es hidrógeno.

5 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona a partir del grupo constituido por:

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

7-Fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

7-Fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

10 1-Isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

1-Isopropil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[2-Fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

15 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

7-Fluoro-8-[2-fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

7-Fluoro-8-[2-fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

20 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona; y

7-Fluoro-1-isopropil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-3*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

25 En una realización, se proporciona 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una realización, se proporciona 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

30 En una realización, se proporciona 8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una realización, se proporciona 8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

35 En una realización, se proporciona 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una realización, se proporciona 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

40 En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

En una realización, se proporciona 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-oxidopiperidin-1-ilo-1-il)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

En una realización, se proporciona 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-oxidopiperidin-1-ilo-1-il)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

- 5 En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-oxidopiperidin-1-ilo-1-il)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

Los compuestos y sales descritos en esta memoria descriptiva pueden existir en formas solvatadas y formas no solvatadas. Por ejemplo, una forma solvatada puede ser una forma hidratada, tal como un hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato o una cantidad alternativa de estos. La invención engloba la totalidad de tales formas solvatadas y no solvatadas de compuestos de Fórmula (I), particularmente en la medida en que tales formas posean actividad inhibidora de la cinasa ATM, por ejemplo, según se mide utilizando las pruebas descritas en la presente.

Los átomos de los compuestos y sales descritos en esta memoria descriptiva pueden existir como sus isótopos. La invención engloba todos los compuestos de Fórmula (I) donde un átomo es reemplazado por uno o más de sus isótopos (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) donde uno o más átomos de carbono son un isótopo de carbono ^{11}C o ^{13}C , o donde uno o más átomos de hidrógeno son un isótopo ^2H o ^3H).

Los compuestos y sales descritos en esta memoria descriptiva pueden existir como una mezcla de tautómeros. Los "tautómeros" son isómeros estructurales que existen en equilibrio resultantes de la migración de un átomo de hidrógeno. La invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I), particularmente en la medida en que tales tautómeros posean actividad inhibidora de la cinasa ATM.

20 Los compuestos y sales descritos en esta memoria descriptiva pueden ser cristalinos y pueden mostrar una o más formas cristalinas. La invención engloba cualquier forma cristalina o amorfa de un compuesto de Fórmula (I), o una mezcla de tales formas, que posee actividad inhibidora de la cinasa ATM.

Es de conocimiento general que los materiales cristalinos se pueden caracterizar utilizando técnicas convencionales tales como difracción de rayos X de polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con reflectancia difusa (DRIFT), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), espectroscopía de resonancia magnética nuclear en solución y/o estado sólido. El contenido de agua de los materiales cristalinos se puede determinar mediante el análisis de Karl Fischer.

Las formas cristalinas descritas en la presente proporcionan patrones de XRPD sustancialmente iguales a los patrones de XRPD mostrados en las Figuras, y tienen los diversos valores de 2-theta mostrados en las Tablas incluidas en la presente. Un experto en la técnica comprenderá que puede obtenerse un difractograma o patrón de XRPD que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de registro, tales como el equipo o la máquina usados. De manera similar, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de DRXP pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición o la preparación de la muestra como resultado de una orientación preferida. Los expertos en la técnica de XRPD se darán cuenta además de que la intensidad relativa de los picos también se puede ver afectada, por ejemplo, por granos con un tamaño de más de 30 μm y razones de aspecto no unitarias. El experto entiende que la posición de las reflexiones se puede ver afectada por la altura precisa a la que se asienta la muestra en el difractómetro y también la calibración de cero del difractómetro. Puede que también tenga un pequeño efecto la planaridad de la superficie de la muestra.

Como resultado de estas consideraciones, los datos de patrones de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos (Jenkins, R y Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. y Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). Debe entenderse en consecuencia que las formas sólidas no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de XRPD que son idénticos al patrón de XRPD mostrado en las Figuras, y cualesquiera cristales que proporcionen patrones de XRPD sustancialmente iguales a los mostrados en las Figuras se encuentran dentro del alcance de la invención. Un experto en la técnica de XRPD es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones XRPD. Por lo general, un error de medición de un ángulo de difracción en un XRPD es de aproximadamente más o menos 0.2° 2-theta, y tal grado de error de medición se debe tener en cuenta cuando se considere el patrón de difracción de rayos X de polvo en las Figuras y cuando se lean los datos contenidos en las Tablas incluidas en la presente.

50 El compuesto del Ejemplo 2 muestra propiedades cristalinas y se ha caracterizado una forma cristalina.

Por lo tanto, en una realización, se proporciona la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 3.7$ y 14.8° .

5 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 3.7, 11.3, 13.1, 14.8, 18.0, 18.4, 19.4, 21.0, 22.3$ y 23.2° .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1.

10 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 3.7^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta .

15 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 14.8^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 3.7$ y 14.8° más o menos 0.2° 2-theta .

20 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 3.7, 11.3, 13.1, 14.8, 18.0, 18.4, 19.4, 21.0, 22.3$ y 23.2° más o menos 0.2° 2-theta .

El análisis DSC de la forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona muestra una endoterma de fusión con un inicio de 141.5°C y un pico a 144.2°C (Figura 2).

25 Un experto en la técnica comprende que el valor o intervalo de valores observado en un termograma de DSC de un compuesto particular mostrará variación entre lotes de diferentes purezas. Por tanto, aunque para un compuesto el intervalo puede ser pequeño, para otros el intervalo puede ser bastante grande. Por lo general, el error de medición de un ángulo de difracción en acontecimientos térmicos de DSC es de aproximadamente más o menos 5°C , y tal grado de error de medición se debe tener en cuenta cuando se consideran los datos de DSC incluidos en la presente.

30 Por lo tanto, en una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene una endoterma de DSC con un inicio de fusión a aproximadamente 141.5°C y un pico a aproximadamente 144.2°C .

Por lo tanto, en una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene una endoterma de DSC con un inicio de fusión a 141.5°C más o menos 5°C y un pico a 144.2°C más o menos 5°C .

35 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene una endoterma de DSC con un inicio de fusión a 141.5°C y un pico a 144.2°C .

40 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

En una realización, se proporciona la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

45 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 3.4$ y 11.7° .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 3.4, 11.7, 13.1, 13.5, 17.5, 18.1, 19.0, 22.7, 23.4$ y 24.0° .

50 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 3.

En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico específico a 2-theta = 3.4° más o menos 0.2° 2-theta.

- 5 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico específico a 2-theta = 11.7° más o menos 0.2° 2-theta.

En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos dos picos específicos a 2-theta = 3.4 y 11.7° más o menos 0.2° 2-theta.

- 10 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a 2-theta = 3.4, 11.7, 13.1, 13.5, 17.5, 18.1, 19.0, 22.7, 23.4 y 24.0° más o menos 0.2° 2-theta.

El análisis DSC de la forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona muestra una endoterma de fusión con un inicio de 144.7 °C y un pico a 145.8 °C (Figura 4).

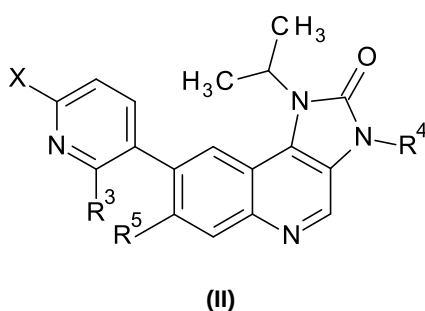
- 15 Por lo tanto, en una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene una endoterma de DSC con un inicio de fusión a aproximadamente 144.7 °C y un pico a aproximadamente 145.8 °C.

- 20 Por lo tanto, en una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene una endoterma de DSC con un inicio de fusión a 144.7 °C más o menos 5 °C y un pico a 145.8 °C más o menos 5 °C.

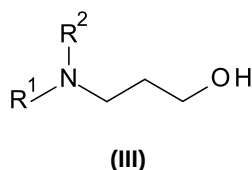
En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene una endoterma de DSC con un inicio de fusión a 144.7 °C y un pico a 145.8 °C.

- 25 En una realización, se proporciona una forma cristalina, la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

- 30 Cuando se indica que una realización se refiere a una forma cristalina, el grado de cristalinidad puede ser superior a aproximadamente un 60%. En algunas realizaciones el grado de cristalinidad es superior a aproximadamente un 80%. En algunas realizaciones el grado de cristalinidad es superior a aproximadamente un 90%. En algunas realizaciones el grado de cristalinidad es superior a aproximadamente un 95%. En algunas realizaciones el grado de cristalinidad es superior a aproximadamente un 98%. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (II):



- 35 o una sal de este, donde **R³**, **R⁴** y **R⁵** son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente y **X** es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno o, como alternativa, un átomo de flúor) con un compuesto de fórmula (III):



o una sal de este, donde R^1 y R^2 son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, DMA o THF) y en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio) a una temperatura adecuada (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-50 °C).

- 5 Por lo tanto, los compuestos de Fórmula (II), y las sales de estos, son útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) y proporcionan una realización adicional. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II), o una sal de este, donde:

R^3 es hidrógeno o flúor;

R^4 es hidrógeno o metilo;

- 10 R^5 es hidrógeno o flúor; y

X es un grupo saliente. En una realización, X es un átomo de halógeno o un grupo triflato. En una realización, X es un átomo de flúor.

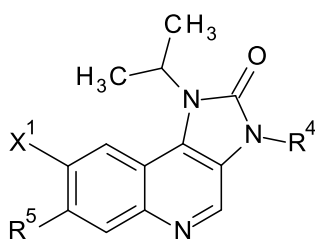
En una realización, se proporciona 7-fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal de esta.

- 15 En una realización, se proporciona 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal de esta.

En cualquiera de las realizaciones donde se menciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal de este, se debe entender que no es necesario que tales sales sean sales farmacéuticamente aceptables. Una sal adecuada de un compuesto de Fórmula (II) es, por ejemplo, una sal de adición de ácido. Una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula (II) se puede formar poniendo el compuesto en contacto con un ácido inorgánico u orgánico adecuado en condiciones conocidas por el experto. Una sal de adición de ácido se puede formar, por ejemplo, empleando un ácido inorgánico seleccionado a partir del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal de adición de ácido también se puede formar empleando un ácido orgánico seleccionado a partir del grupo constituido por ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido *para*-toluenosulfónico.

Por lo tanto, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal de este, donde la sal es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido *para*-toluenosulfónico.

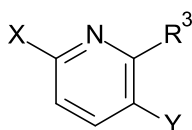
- 30 Los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (IV):



(IV)

donde R^4 y R^5 son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente, y X^1 es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato o, como alternativa, un átomo de bromo) con un compuesto de fórmula (V):

- 35



(V)

o una sal de este, donde R^3 y X son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente e Y es un grupo de ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de sodio (por ejemplo, ácido borónico, éster pinacólico del ácido borónico o trifluoroborato de potasio). La reacción se puede realizar en condiciones estándar muy conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, en presencia de una fuente de paladio (por ejemplo, tetrakis trifenilfosfina paladio o acetato de paladio (II)), opcionalmente un ligando de tipo fosfina (por ejemplo, Xantphos o S-phos), y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio o trietilamina).

Los compuestos de Fórmula (IV) son, por lo tanto, útiles como intermedio en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) y proporcionan una realización adicional. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IV), o una sal de este, donde:

10 R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 es hidrógeno o flúor; y

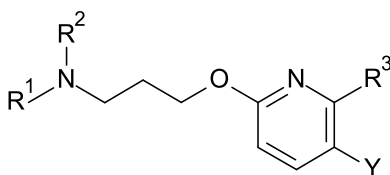
X^1 es un grupo saliente. En una realización, X^1 es un átomo de yodo, bromo o cloro, o un grupo triflato. En una realización, X^1 es un átomo de bromo.

15 En una realización, se proporciona 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal de esta.

En una realización, se proporciona 8-bromo-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal de esta.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante métodos similares a los mostrados en la sección de Ejemplos.

20 Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV) tal como se ha definido anteriormente en la presente con un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

25 donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente e Y es un grupo de ácido borónico, éster borónico o trifluoroborato de sodio (por ejemplo, ácido borónico, éster pinacólico del ácido borónico o trifluoroborato de potasio). La reacción se puede realizar en condiciones estándar muy conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, en presencia de una fuente de paladio (por ejemplo, tetrakis trifenilfosfina paladio o acetato de paladio (II)), opcionalmente un ligando de tipo fosfina (por ejemplo, Xantphos o S-phos), y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio o trietilamina).

30 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante métodos similares a los mostrados en la sección de Ejemplos.

En una realización, se proporciona cualquiera de los intermedios novedosos descritos en la sección experimental.

Como resultado de su actividad inhibitoria de la cinasa ATM, cabe esperar que los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, sean útiles en la terapia, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas al menos en parte por la cinasa ATM, por ejemplo, el cáncer.

35 Cuando se menciona "cáncer", este incluye tanto cáncer no metastásico como cáncer metastásico, de modo que el tratamiento del cáncer conlleva el tratamiento tanto de los tumores primarios como de las metástasis tumorales.

40 La "actividad inhibidora de la cinasa ATM" se refiere a una disminución en la actividad de la cinasa ATM como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, respecto a la actividad de la cinasa ATM en ausencia del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Tal disminución en la actividad se puede deber a la interacción directa del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este con la cinasa ATM, o debido a la interacción del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con uno o más factores diferentes que a su vez afectan a la actividad de la cinasa ATM. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede disminuir la cinasa ATM uniéndose directamente a la cinasa ATM, haciendo que (directa o indirectamente) otro

factor disminuya la actividad de la cinasa ATM, o disminuyendo (directamente o indirectamente) la cantidad de la cinasa ATM presente en la célula u organismo.

Se pretende que el término "terapia" tenga el significado normal de tratar una enfermedad con el fin de aliviar total o parcialmente uno, algunos o todos sus síntomas, o corregir o compensar la patología subyacente. El término "terapia" también incluye la "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consecuencia.

Se pretende que el término "profilaxis" tenga su significado normal e incluye la profilaxis primaria para prevenir el desarrollo de la enfermedad y la profilaxis secundaria donde la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente está protegido temporal o permanentemente contra la exacerbación o el empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

El término "tratamiento" se utiliza como sinónimo de "terapia". De manera similar, el término "tratar" se puede considerar como "aplicar una terapia" donde la "terapia" es tal como se define en el presente documento.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la terapia.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la cinasa ATM. En una realización, dicha enfermedad mediada por la cinasa ATM es cáncer. En una realización, dicho cáncer se selecciona a partir del grupo constituido por cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico. En una realización, dicho cáncer se selecciona a partir del grupo constituido por cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. En una realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un agente neuroprotector.

Un "agente neuroprotector" es un agente que ayuda en la conservación de la estructura y/o función neuronal.

En una realización, una enfermedad en la que la inhibición de la cinasa ATM es beneficiosa puede ser la enfermedad de Huntington.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) tal como se describe en cualquiera de las realizaciones de la presente que es eficaz para proporcionar "terapia" en un sujeto, o para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz puede provocar cualquiera de los cambios que pueden observarse o medirse en un sujeto tal como se describe en la definición de "terapia", "tratamiento" y "profilaxis" anteriormente. Por ejemplo, la cantidad eficaz puede reducir el número de células cancerosas o tumorales; reducir el tamaño tumoral total; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en órganos periféricos incluidos, por ejemplo, el tejido blando y el hueso; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; reducir la morbilidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de tales efectos. Una cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la cinasa ATM. Para la terapia contra el cáncer, la eficacia *in vivo* se puede medir, por ejemplo, evaluando la duración de la supervivencia, el tiempo hasta el avance de la enfermedad (TTP, por sus siglas en inglés), las tasas de respuesta (RR, por sus siglas en inglés), la duración de la respuesta y/o la calidad de vida. Como se reconoce por los expertos en la técnica, las cantidades eficaces pueden variar dependiendo de la ruta de administración, el uso de excipientes y el uso conjunto con otros agentes. Por ejemplo, cuando se utiliza una terapia combinada, la cantidad del compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable descrita en esta memoria descriptiva, y la cantidad del otro agente o agentes farmacéuticamente activos son, cuando se combinan, eficaces conjuntamente para tratar una enfermedad en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas están en una "cantidad terapéuticamente eficaz" si, cuando se combinan, son suficientes para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de ATM tal como se ha descrito anteriormente. Normalmente, el experto en la técnica puede determinar tales cantidades, por ejemplo, comenzando con el intervalo posológico descrito en esta memoria descriptiva para el compuesto de Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un intervalo o intervalos posológicos aprobados o si no publicados del otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos.

Los "animales de sangre caliente" incluyen, por ejemplo, seres humanos.

5 En cualquier realización en la que el cáncer se menciona en un sentido general, dicho cáncer se puede seleccionar a partir del grupo constituido por cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico. Dicho cáncer también se puede seleccionar a partir del grupo constituido por cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón.

10 En cualquier realización donde se mencione el cáncer en un sentido general, se pueden aplicar las siguientes realizaciones:

En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal.

En una realización, el cáncer es glioblastoma.

En una realización, el cáncer es cáncer gástrico.

En una realización, el cáncer es cáncer esofágico.

15 En una realización, el cáncer es cáncer de ovario.

En una realización, el cáncer es cáncer de endometrio.

En una realización, el cáncer es cáncer del cuello del útero.

En una realización, el cáncer es linfoma difuso de linfocitos B grandes.

En una realización, el cáncer es leucemia linfocítica crónica.

20 En una realización, el cáncer es leucemia mieloide aguda.

En una realización, el cáncer es carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

En una realización, el cáncer es cáncer de mama. En una realización, el cáncer es cáncer de mama triple negativo.

El "cáncer de mama triple negativo" es cualquier cáncer de mama que no expresa los genes para el receptor de estrógenos, el receptor de progesterona y Her2/neu.

25 En una realización, el cáncer es carcinoma hepatocelular.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón. En una realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón microcítico. En una realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.

30 En una realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis cerebrales. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis leptomeníngicas.

Las "metástasis leptomeníngicas" se producen cuando el cáncer se disemina a las meninges, las capas de tejido que cubren el cerebro y la médula espinal. Las metástasis se pueden extender a las meninges a través de la sangre o se pueden trasladar a partir de las metástasis encefálicas, transportadas por el fluido cefalorraquídeo (LCR) que fluye a través de las meninges. En una realización, el cáncer es cáncer no metastásico.

35 El tratamiento anticanceroso descrito en esta memoria descriptiva puede ser útil como terapia única, o puede conllevar, además de la administración del compuesto de Fórmula (I), cirugía, radioterapia o quimioterapia convencionales; o una combinación de tales terapias adicionales. Tal cirugía, radioterapia o quimioterapia convencionales se puede administrar simultánea, secuencial o independientemente respecto al tratamiento con el compuesto de Fórmula (I).

La radioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de terapia:

- 40
- i. Radioterapia externa utilizando radiación electromagnética, y radioterapia intraoperatoria utilizando radiación electromagnética;
 - ii. Radioterapia interna o braquiterapia; incluidas la radioterapia intersticial o radioterapia intraluminal; o
 - iii. Radioterapia sistémica, incluidos, sin carácter limitante, yodo 131 y estroncio 89.

Por lo tanto, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y radioterapia, para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, el cáncer es glioblastoma. En una realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis cerebrales. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis leptomeníngicas.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con radioterapia. En una realización, el cáncer es glioblastoma. En una realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis cerebrales. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis leptomeníngicas.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y radioterapia, para su uso en el tratamiento simultáneo, independiente o secuencial del cáncer. En una realización, el cáncer se selecciona entre glioblastoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer del cuello del útero y cáncer de endometrio. En una realización, el cáncer es glioblastoma. En una realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis cerebrales. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis leptomeníngicas.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra simultánea, independiente o secuencialmente con radioterapia. En una realización, el cáncer se selecciona entre glioblastoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer del cuello del útero y cáncer de endometrio. En una realización, el cáncer es glioblastoma. En una realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis cerebrales. En una realización, las metástasis del sistema nervioso central comprenden metástasis leptomeníngicas.

En cualquier realización, la radioterapia se selecciona a partir del grupo constituido por una o más de las categorías de radioterapia enumeradas en los puntos (i) - (iii) anteriormente.

La quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de sustancias antitumorales:

- i. Agentes antineoplásicos y combinaciones de estos, tales como agentes alquilantes de ADN (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas nitrogenadas como ifosfamida, bendamustina, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas como carmustina); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, pirarubicina, daunomicina, valrubicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, amrubicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la polioquina); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y camptotecina); inhibidores de mecanismos de reparación de ADN tales como cinasa CHK; inhibidores de la proteína cinasa dependiente de ADN; inhibidores de la poli(ADP-ribosa)-polimerasa (inhibidores de PARP incluido olaparib); e inhibidores de Hsp90 tales como tanespimicina y retaspimicina, inhibidores de la cinasa ATR (tales como AZD6738); e inhibidores de la cinasa WEE1 (tal como AZD1775/MK-1775);
- ii. Agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab y, por ejemplo, un inhibidor de la tirosina-cinasa que es un receptor de VEGF tal como vandetanib (ZD6474), sorafenib, vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y cediranib (AZD2171); compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354; y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina), o inhibidores de angiopoyetinas y sus receptores (Tie-1 y Tie-2), inhibidores de PLGF, inhibidores del ligando tipo delta (DLL-4);

- iii. Estrategias de inmunoterapia, incluidas, por ejemplo, estrategias *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; estrategias para disminuir la anergia de los linfocitos T o la función reguladora de linfocitos T; estrategias que mejoran las respuestas de los linfocitos T a los tumores, tales como anticuerpos de bloqueo contra CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab y tremelimumab), B7H1, PD-1 (por ejemplo, BMS-936558 o AMP-514), PD-L1 (por ejemplo, MEDI4736) y anticuerpos agonistas contra CD137; estrategias que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas; estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas, estrategias que utilizan anticuerpos contra antígenos asociados a tumores, y anticuerpos que reducen los tipos de células diana (por ejemplo, anticuerpos anti-CD20 no conjugados tales como Rituximab, anticuerpos anti-CD20 radiomarcados Bexxar y Zevalin, y el anticuerpo anti-CD54 Campath); estrategias que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos; estrategias que mejoran la función de células asesinas naturales; y estrategias que utilizan conjugados anticuerpo-toxina (por ejemplo, anticuerpo anti-CD33 Mylotarg); inmunotoxinas tales como moxetumumab pasudotox; agonistas del receptor 7 tipo toll o del receptor 9 tipo toll;
- iv. Potenciadores de la eficacia, tales como leucovorina.

Por lo tanto, en una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con una sustancia antitumoral adicional. En una realización, hay una sustancia antitumoral adicional. En una realización, hay dos sustancias antitumorales adicionales. En una realización, hay tres o más sustancias antitumorales adicionales.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional para su uso en el tratamiento simultáneo, independiente o secuencial del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra simultánea, independiente o secuencialmente con una sustancia antitumoral adicional.

En cualquier realización, la sustancia antitumoral adicional se selecciona a partir del grupo constituido por una o más sustancias antitumorales enumeradas en los puntos (i) - (iv) anteriores.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con al menos un agente antineoplásico. En una realización, el agente antineoplásico se selecciona de la lista de agentes antineoplásicos del punto (i) anterior.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico para su uso en el tratamiento simultáneo, independiente o secuencial del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra simultánea, independiente o secuencialmente con al menos un agente antineoplásico. En una realización, el agente antineoplásico se selecciona de la lista de agentes antineoplásicos del punto (i) anterior.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, irinotecán, topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina, olaparib, MEDI4736, AZD1775 y AZD6738, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, doxorubicina, pirarrubicina, irinotecán, topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina, olaparib, AZD1775 y AZD6738, para su uso en el tratamiento del cáncer.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, irinotecán,

topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina, olaparib, MEDI4736, AZD1775 y AZD6738.

5 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina y olaparib para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina y olaparib.

15 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán y bleomicina, para su uso en el tratamiento del cáncer.

20 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán y bleomicina.

25 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por doxorubicina, pirarubicina, amrubicina y epirubicina. En una realización, el cáncer es leucemia mieloide aguda. En una realización, el cáncer es cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo). En una realización, el cáncer es carcinoma hepatocelular.

30 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e irinotecán, para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con irinotecán. En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal.

35 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y FOLFIRI, para su uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con FOLFIRI. En una realización, el cáncer es cáncer colorrectal.

FOLFIRI es una pauta posológica que conlleva una combinación de leucovorina, 5-fluorouracilo e irinotecán.

40 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con olaparib. En una realización, el cáncer es cáncer gástrico.

45 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con topotecán. En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón microcítico. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con inmunoterapia. En una realización, la inmunoterapia es uno o más de los agentes enumerados en el punto (iii) anterior. En una realización, la inmunoterapia es un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, MEDI4736).

De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un kit que comprende:

- 50
- a) Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una primera forma farmacéutica unitaria;
 - b) Una sustancia antitumoral adicional más en una forma farmacéutica unitaria adicional;
 - c) Medio que actúe de recipiente para contener dichas primera y adicional forma farmacéuticas unitarias; y

opcionalmente

d) Instrucciones de uso. En una realización, la sustancia antitumoral comprende un agente antineoplásico.

En cualquier realización donde se menciona un agente antineoplásico, el agente antineoplásico es uno o más de los agentes enumerados en el punto (i) anterior.

5 Los compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden administrar como composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 El excipiente o excipientes seleccionados para su inclusión en una composición particular dependerán de factores tales como el modo de administración y la forma de la composición proporcionada. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son muy conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sexta edición, Pharmaceutical Press, editado por Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden actuar, por ejemplo, como adyuvantes, diluyentes, portadores, estabilizantes, saborizantes, colorantes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, 15 agentes espesantes y agentes de recubrimiento. Como apreciarán los expertos en la técnica, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden realizar más de una función y pueden realizar funciones alternativas dependiendo de cuanto tiempo está presente el excipiente en la composición y qué otros excipientes están presentes en la composición.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para 25 administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular) o como un supositorio para la dosificación rectal. Las composiciones se pueden obtener mediante procedimientos convencionales de uso común en la técnica. Las composiciones destinadas al uso oral pueden contener componentes adicionales, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

30 El compuesto de Fórmula (I) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria en el intervalo de 2.5-5000 mg/m² de área corporal del animal, o de aproximadamente 0.05-100 mg/kg, y esto proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma farmacéutica unitaria, tal como un comprimido o una cápsula, contendrá habitualmente, por ejemplo, 0.1-250 mg de principio activo. La dosis diaria variará necesariamente dependiendo del hospedador tratado, la vía de administración particular, cualesquiera terapias que se estén 35 administrando conjuntamente, y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, el médico que trate a cualquier paciente en particular puede determinar la dosificación óptima.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente comprenden compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y por lo tanto se espera que sean útiles en la terapia.

40 Por lo tanto, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en la terapia que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que la inhibición de la cinasa ATM es beneficiosa, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un cáncer en el que la inhibición de la cinasa ATM es beneficiosa, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de linfocitos B, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de pulmón no microcítico, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

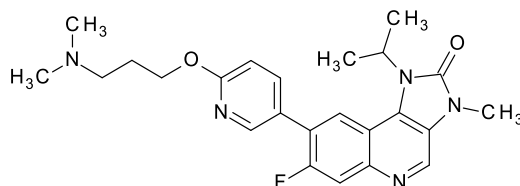
- i. Las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 17 a 30 °C y en una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno, a no ser que se indique lo contrario;
- ii. Las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotatoria o utilizando un equipo Genevac al vacío y se llevaron a cabo procedimientos para tratar la mezcla de reacción tras la eliminación de los residuos sólidos mediante filtración;
- iii. Las purificaciones mediante cromatografía flash se llevaron a cabo en un Glider Flash: Spot II Ultimate de Armen (Armen Instrument, Saint-Ave, Francia) automático o Presearch Combiflash Companion automático utilizando cartuchos de sílice Si60 de fase normal preempaquetados de Merck (granulometría: 15-40 o 40-63µm) obtenidos de Merck, Darmstadt, Alemania, cartuchos de sílice Silicycle o cartuchos de sílice Gracerosolv;
- iv. La cromatografía preparativa se realizó en un instrumento Waters (600/2700 o 2525) equipado con los espectrómetros de masa ZMD o ZQ ESCi y una columna de fase inversa X-Terra de Waters o una X-Bridge de Waters o una SunFire de Waters (C-18, sílice de 5 micras, 19 mm o 50 mm de diámetro, 100 mm de longitud, tasa de flujo de 40 mL / minuto) utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía 1% de amoniaco) y acetonitrilo o mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 0.1% de ácido fórmico) y acetonitrilo como eluyentes;
- v. Los rendimientos, cuando se encuentran presentes, no son necesariamente los máximos que se pueden obtener;
- vi. Las estructuras de los productos finales de Fórmula **(I)** se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), donde los valores de los desplazamientos químicos del RMN se midieron en la escala delta. Los espectros de resonancia magnética de protón se determinaron utilizando un instrumento advance 700 de Bruker (700MHz), Avance 500 de Bruker (500 MHz), 400 de Bruker (400 MHz) o 300 de Bruker (300 MHz); los de ¹⁹F RMN se determinaron a 282 MHz o 376 MHz; los de ¹³C RMN se determinaron a 75 MHz o 100 MHz; las mediciones se tomaron a 20 - 30 °C a menos que se especifique otra cosa; se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuatriplete; m, multiplete; dd, doble doblete; ddd, doble doblete de dobletes; dt, doble triplete; sa, señal amplia;
- vii. Los productos finales de Fórmula **(I)** se caracterizaron también por espectroscopía de masas tras cromatografía líquida (LCMS); se llevó a cabo LCMS utilizando un Alliance HT (2790 y 2795) de Waters equipado con espectrómetro de masas ZQ ESCi o ZMD ESCi de Waters y una columna X Bridge 5µm C-18 (2.1 x 50 mm) con una tasa de flujo de 2.4 mL/min, utilizando un sistema de disolventes desde un 95% de A + 5% de C hasta un 95% de B + 5% de C a lo largo de 4 minutos, donde A = agua, B = metanol, C = metanol:agua 1:1 (que contiene un 0.2% de carbonato de amonio); o utilizando un UFLC o UHPLC de Shimadzu acoplado con un detector DAD, detector ELSD y espectrómetro de masas 2020 EV (o equivalente) equipado con una columna Gemini-NX C18 3.0x50 mm, 3.0 µM de Phenomenex o equivalente (condiciones básicas) o una columna Shim pack XR - ODS 3.0 x 50 mm, 2.2 µM o una columna BEH C18 de Waters 2.1 x 50 mm, 1.7 µM o equivalente utilizando un sistema desde un 95% de D + 5% de E hasta un 95% de E + 5% de D a lo largo de 4 minutos, donde D = agua (que contenía un 0.05% de TFA), E = Acetonitrilo (que contenía un 0.05% de TFA) (condiciones ácidas) o un sistema de disolventes desde un 90% de F + 10% de G hasta un 95% de G + un 5% de F a lo largo de 4 minutos, donde F = agua (que contiene hidrogenocarbonato de amonio 6.5 mM y se ajustó a pH10 mediante la adición de amoniaco), G = Acetonitrilo (condiciones básicas);
- viii. Por lo general, los intermediarios no se caracterizaron completamente y la pureza se evaluó mediante un análisis cromatográfico en capa fina, de espectro de masas, HPLC y/o NMR;
- ix. Los espectros de difracción de rayos X de polvo se determinaron (utilizando un instrumento analítico D4 de Bruker) colocando una muestra del material cristalino sobre un soporte para obleas de cristal de silicio simple (SSC) de Bruker y esparciendo la muestra en una capa fina con la ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística de los recuentos) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco fino largo de cobre que funcionaba a 40 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1.5418 angstroms. La fuente de rayos X colimada pasó a través de una rendija de divergencia variable automática fijada a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija antidispersión de 5.89 mm y una rendija detectora

de 9.55 mm. La muestra se expuso durante 0.03 segundos por cada incremento de 0.00570° 2-theta (modo de barrido continuo) en el intervalo desde 2 grados hasta 40 grados 2-theta en el modo theta-theta. El tiempo transcurrido fue de 3 minutos y 36 segundos. El instrumento estaba equipado con un detector sensible a la posición (Lynxeye). El control y la recogida de datos se realizó con una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 que funcionaba con el software Diffract+;

- x. La calorimetría de barrido diferencial (DSC) se llevó a cabo utilizando un Q1000 DSC de TA Instruments. Normalmente, se calentaron menos de 5 mg de material contenido en una cápsula de aluminio estándar dotada de una tapa en el intervalo de temperaturas de 25 °C a 300 °C con una velocidad de calentamiento constante de 10 °C por minuto. Se empleó un gas de purga con nitrógeno con tasa de flujo de 50 mL por minuto.
- xi. Se han empleado las siguientes abreviaturas: h = hora(s); t. a. = temperatura ambiente (~18-25°C); conc. = concentrado; FCC = cromatografía en columna flash utilizando sílice; DCM = diclorometano; DIPEA = diisopropiletilamina; DMA = *N,N*-dimetilacetamida; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; Et₂O = éter dietílico; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; K₂CO₃ = carbonato de potasio; MeOH = metanol; MeCN = acetonitrilo; MTBE = éter *tert*-butil metílico; MgSO₄ = sulfato de magnesio anhidro; Na₂SO₄ = sulfato de sodio anhidro; THF = tetrahidrofurano; sat. = solución acuosa saturada; y
- xii. Los nombres IUPAC se generaron utilizando los programas "Canvas" o 'IBIS', propiedad de AstraZeneca. Tal como se afirma en la introducción, los compuestos de la invención comprenden un núcleo de imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona. Sin embargo, en ciertos Ejemplos el nombre IUPAC describe el núcleo como una imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona. No obstante, los núcleos imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona e imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona son idénticos, con diferentes convenios de nomenclatura debido a los grupos periféricos.

Ejemplo 1

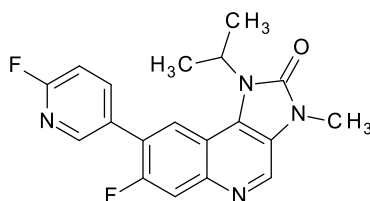
8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona



Se añadió lentamente 3-(dimetilamino)propan-1-ol (0.433 mL, 3.66 mmol) a una suspensión espesa de hidruro de sodio (0.333 g, 8.33 mmol) en THF (10 mL) y la solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La solución se añadió a una solución de 7-fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (1.18 g, 3.33 mmol) en THF (20 mL). La reacción se agitó a t.a. durante 24 h y se desactivó con agua. El disolvente se eliminó a presión reducida y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 mL), se secaron en un separador de fases y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado. El sólido se calentó en MeCH (15 mL) y se permitió que se enfriara hasta t.a. durante toda la noche. El sólido blanco se filtró al vacío y se secó en un horno al vacío durante 3 h para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (1.79 g, 41%). Espectro de RMN: ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.65 (6H, d), 1.90 (2H, p), 2.17 (6H, s), 2.38 (2H, t), 3.50 (3H, s), 4.38 (2H, t), 5.29 (1H, hept), 6.99 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 8.05 (1H, dt), 8.33 (1H, d), 8.50 (1H, dd), 8.91 (1H, s). ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 1.76 (6H, d), 1.96 - 2.06 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.44 - 2.51 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.44 (2H, t), 5.22 (1H, s), 6.89 (1H, dd), 7.86 - 7.92 (2H, m), 8.21 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.69 (1H, s). Espectro de masas: *m/z* (ES+)[*M*+H]⁺ = 438.

El material deseado también se puede aislar como la sal del ácido metanosulfónico tal como se describe a continuación: Se añadió en porciones ácido metanosulfónico 1 M en DCM (0.660 mL, 0.66 mmol) a la base libre aislada (275 mg, 0.63 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente durante un periodo de 1 minuto. La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró al vacío y el residuo se secó al vacío para proporcionar la sal del ácido metanosulfónico deseada como un sólido blanco (336 mg, 100%). Espectro de RMN: ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.65 (6H, d), 2.05 - 2.21 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.76 (6H, s), 3.04 - 3.21 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.43 (2H, t), 5.29 (1H, hept), 7.02 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 8.09 (1H, dt), 8.32 (1H, d), 8.53 (1H, dd), 8.92 (1H, s), 9.36 (1H, s). Espectro de masas: *m/z* (ES+)[*M*+H]⁺ = 438.

Intermedio A1: 7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona

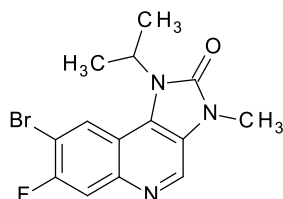


Se añadió diclorobis(di-*tert*-butil(3-sulfopropil)fosfonio)paladato(II) (solución 0.05 M en agua, 11.83 mL, 0.59 mmol) a una mezcla desgasificada de 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (4.0 g, 11.83 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (2.0 g, 14.19 mmol) y una solución de carbonato de potasio 2 M (17.74 mL, 35.48 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (12.5 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 80 °C durante 1 h y después se permitió que se enfriara y se concentró a presión reducida para eliminar. La solución restante se diluyó con DCM (250 mL), se lavó con agua (200 mL) y la fase orgánica se secó con un cartucho separador de fases y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (3.70 g, 88%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 1.77 (6H, dd), 3.58 (3H, d), 5.20 (1H, s), 7.11 (1H, ddd), 7.93 (1H, d), 8.06 - 8.14 (1H, m), 8.22 (1H, d), 8.46 - 8.51 (1H, m), 8.72 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 355.3.

Se puede preparar diclorobis(di-*tert*-butil(3-sulfopropil)fosfonio)paladato(II) (solución 0.05 M en agua) tal como se describe a continuación:

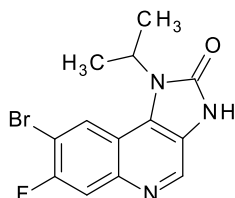
Se añadió agua desgasificada (30 mL) a tetracloropaladato de sodio (0.410 g, 1.39 mmol) y ácido 3-(di-*tert*-butilfosfino)propano-1-sulfónico (0.748 g, 2.79 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La suspensión se agitó durante 5 minutos, a continuación se eliminó el sólido mediante filtración y se desechó para conseguir el reactivo deseado con una solución rojo-marrón.

Intermedio A2: 8-Bromo-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se añadió una solución de hidróxido de sodio (11.29 g, 282.28 mmol) en agua (600 mL) a una mezcla agitada de 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (61 g, 188.19 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (6.07 g, 18.82 mmol) y yoduro de metilo (23.53 mL, 376.37 mmol) en DCM (1300 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se repitió el mismo proceso en una escala idéntica y las mezclas de reacción se combinaron, concentraron y diluyeron con MeOH (750 mL). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH (500 mL) y el sólido se secó al vacío para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (108 g, 85%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.76 (6H, d), 3.57 (3H, s), 5.13 (1H, t), 7.83 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.69 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.

Intermedio A3: 8-Bromo-7-fluoro-1-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



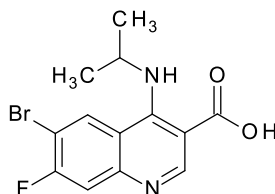
Se añadió trietilamina (164 mL, 1173.78 mmol) en una porción a ácido 6-bromo-7-fluoro-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxílico (128 g, 391.26 mmol) en DMF (1500 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 30 minutos. Se añadió difenilfosforilazida (101 mL, 469.51 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente y después 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua, se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua (1 L) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo (122 g, 96 %). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.62 (6H, d), 5.12-5.19 (1H, m), 7.92 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.68 (1H, s), 11.58 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 324.

La 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona también se puede preparar tal como se describe a continuación.

Se añadió 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona (5.91 g, 25.45 mmol) en porciones a una suspensión agitada de 6-bromo-7-fluoro-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxamida (16.6 g, 50.89 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (15.22 mL, 101.79 mmol) en metanol (200 mL) a 5 °C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se filtró y el sólido se secó en un horno al vacío durante 2 h para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo pálido (14.18 g, 86%). Se obtuvo material adicional tras dejar que reposara el filtrado durante 2 días y filtrar después. El sólido aislado adicional se calentó en EtOH (50 mL) durante 30 minutos y después se dejó que se enfriara y se filtró para proporcionar material deseado adicional como un sólido blanco (2.6 mg). Los datos analíticos fueron coherentes con los obtenidos de las preparaciones alternativas obtenidas anteriormente.

También se llevó a cabo una preparación a gran escala de 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona de la siguiente manera. Se colocó ácido 6-bromo-7-fluoro-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxílico (3.910 kg, 11.15 mol, 93.3% en masa) y después DMF (22 L) en un recipiente en nitrógeno. La suspensión espesa resultante se agitó y se añadió trietilamina (4.7 L) a lo largo de 2 min. La mezcla resultante se agitó a 21-23 °C, después se calentó hasta 56 °C. Se añadió difenilfosforilazida (2.9 L, 13 mol, 99.5% en masa) a lo largo de 1 h, manteniendo la temperatura de la mezcla en el intervalo de 56-61 °C variando la velocidad de adición y el valor prefijado de la camisa (adición exotérmica - valor prefijado de la camisa 50-57 °C). El recipiente de adición se limpió en el reactor con DMF (0.75 L) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h, después se analizó mediante HPLC, el cual indicó finalización de la reacción, y se obtuvo el compuesto intermedio 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-one. A continuación, se añadió el acetal dimetílico de la *N,N*-dimetilformamida (7.29 L, 54.4 mol, 99.2% en masa) a lo largo de 5 min, y la mezcla se calentó hasta 100 °C; se observó precipitación cuando la temperatura alcanzó 94 °C y la velocidad de agitación se incrementó de 150 a 300 r.p.m. La mezcla se agitó durante 24 h a 100 °C y se analizó mediante HPLC, el cual indicó un 1.2% de área del intermedio (objetivo < 0.5% de área del intermedio), se siguió calentando a 99 °C durante 16 h más y tras este tiempo se juzgó que la reacción había alcanzado un nivel de finalización satisfactorio (0.45% de área del intermedio restante). A continuación, la mezcla se enfrió hasta 22 °C y se añadió agua (23 L) a lo largo de 25 min manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C (camisa fijada inicialmente a 0-5 °C durante la primera parte de la adición que es exotérmica; el contenido del recipiente se mantuvo en el intervalo de 22-26 °C durante la adición). La suspensión espesa resultante se agitó a 25-26 °C durante 50 min. y después se filtró y lavó dos veces con agua (11.2 y 11.5 L) que se añadió a la masa retenida sobre el filtro mediante el recipiente de reacción. El sólido recogido se secó sobre el filtro mediante aspiración durante 1 h, después se transfirió a un horno al vacío y se secó al vacío a 60 °C durante aprox. 26 h para obtener el producto deseado (3.445 kg, 9.41 mol, 92.4% en masa, 84.4% de rendimiento).

Intermedio A4: ácido 6-bromo-7-fluoro-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxílico

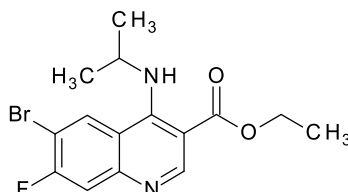


Se añadió una solución de hidróxido de sodio 2 N (833 mL, 1666.66 mmol) en porciones a 6-bromo-7-fluoro-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxilato de etilo (148 g, 416.66 mmol) en THF (1500 mL) a 15 °C y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (2 L) y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (1 L) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (128 g, 94%). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.24-1.36(6H, m), 4.37(1H, s), 7.78(1H, t), 8.55(1H, s), 8.90(1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 327.

También se preparó ácido 6-bromo-7-fluoro-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxílico a una escala mayor de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se calentó una suspensión agitada de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolino-3-carboxilato de etilo (4 kg, 12.00 mol, 99.8% en masa) en THF (24 L) hasta 52 °C en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió isopropilamina (2.10 L, 25.60 mol, 99.9% en masa) a lo largo de 1 h 30 min. La temperatura se elevó hasta 54 °C después de que se hubiera añadido aproximadamente la mitad de la isopropilamina, se detuvo la adición, se aplicó refrigeración y se retomó la adición cuando la temperatura hubo descendido hasta 48 °C. El recipiente de adición se limpió con THF (4 L) y el líquido de la limpieza se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 18.5 h a 50 °C y después se analizó mediante HPLC el cual indicó que aún estaba presente aprox. un 4% del cloroéster de partida (objetivo < 0.5%). Se añadió más isopropilamina (150 mL, 1.830 mol, 99.9% en masa), la mezcla se agitó durante 22.5 h más y tras este tiempo se juzgó que la reacción había finalizado. Se añadió una solución de hidróxido de sodio (1.99 M en agua; 13.3 L, 26.50 mol) a la mezcla a lo largo de 5 min. para obtener una mezcla amarillo pálido que se calentó hasta 60 °C y se agitó a esa temperatura durante 22.5 h, después se analizó mediante HPLC que indicó la finalización satisfactoria de la hidrólisis del éster. La mezcla se enfrió hasta 18 °C, después se pasó del recipiente a un recipiente receptor y se colocó de nuevo en el recipiente de reacción mediante un filtro en línea. Se colocó THF (12

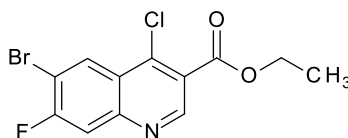
L) en el receptor y se transfirió al reactor mediante el filtro en línea. Se fijó la temperatura de la camisa del recipiente a 15 °C y se añadió ácido fosfórico (1.250 L, 85% en masa) a lo largo de 1h; la temperatura de la mezcla fue de 17-18 °C durante la adición, lo que dio como resultado la precipitación del producto crudo. La suspensión espesa resultante se agitó durante 20 h a 20 °C, después se filtró y se lavó con agua (2 X 20 L) que se añadió a la masa retenida sobre el filtro mediante el recipiente de reacción. El sólido recogido se secó sobre el filtro mediante aspiración, después se transfirió a un horno al vacío y se secó al vacío a 60 °C durante aprox. 52 h para obtener el producto deseado (3.935 kg, 11.22 mol, 93.3% en masa, 93.5% de rendimiento).

Intermedio A5: 6-Bromo-7-fluoro-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxilato de etilo



Se añadió DIPEA (154 mL, 884.07 mmol) en porciones a propan-2-amina (39.2 g, 663.05 mmol) y 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolino-3-carboxilato de etilo (147 g, 442.04 mmol) en DMA (600 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (1 L) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado como un sólido marrón claro (148 g, 94%). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.26-1.33 (9H, m), 4.17-4.25 (1H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 7.28 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.59 (1H, d), 8.86 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 355.

Intermedio A6: 6-Bromo-4-cloro-7-fluoroquinolino-3-carboxilato de etilo



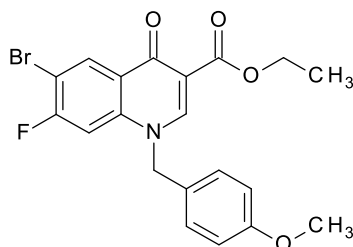
Se añadió DMF (0.535 mL, 6.91 mmol) a 6-bromo-7-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-quinolino-3-carboxilato de etilo (200 g, 460.56 mmol) en cloro de tionilo (600 mL) a 10 °C en una atmósfera inerte y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se evaporó azeotrópicamente con tolueno (300 mL) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cristalización en hexano para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (147 g, 96%).

Espectro de RMN: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.49 (3H, t), 4.51-4.56 (2H, m), 7.91 (1H, d), 8.71 (1H, d), 9.26 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 334.

También se preparó 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolino-3-carboxilato de etilo a una escala mayor de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añadió DMF (0.235 L, 2.56 mol) a 6-bromo-7-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolino-3-carboxilato de etilo (13.53 kg, 30.43 mol, 97.7% en masa) en tolueno (90 L) en una atmósfera inerte. La suspensión resultante se agitó y se calentó hasta 88°C durante 48 minutos. A continuación, se añadió una solución de cloruro de tionilo (3.32 L, 45.7 mol) en tolueno (1.65 L) a la mezcla a lo largo de 4 h 10 min., manteniendo la temperatura de la mezcla en el intervalo de 89-91 °C. La mezcla se mantuvo a 89 °C durante 50 minutos, después se analizó por HPLC el cual indicó finalización de la reacción (no se detectó material de partida). La mezcla se enfrió hasta 20 °C a lo largo de 1 h y se mantuvo durante toda la noche a esta temperatura. La mezcla se retiró del recipiente de reacción y el recipiente se limpió con tolueno (13 L). El líquido de la limpieza se añadió al lote principal. El lote se dividió en dos mitades iguales y la primera mitad se trató de la siguiente manera: se evaporó hasta sequedad a lo largo de aprox. 5 h en un evaporador rotatorio de 50 L (se añadió el lote en porciones según progresaba la evaporación, temperatura del baño 60 °C, valor prefijado del vacío 50 mbar) y el residuo se trató con heptano (13.2 L) y se evaporó (temperatura del baño 60 °C, valor prefijado del vacío 100 mbar). Se repitió el tratamiento con heptano (13.2 L) para obtener una suspensión espesa densa que se diluyó mediante la adición en porciones de más heptano (53 L) y la suspensión espesa de heptano se transfirió en porciones a un recipiente limpio. La segunda mitad de la mezcla de tolueno se sometió al estamento posterior de la misma manera y se combinó con la primera mitad para obtener una suspensión espesa del producto crudo en heptano (aproximadamente 106 L). La suspensión espesa en heptano se calentó hasta 91 °C a lo largo de 2 h 20 min., y en este tiempo el producto se disolvió; la mezcla se transfirió a continuación a un recipiente limpio precalentado (valor prefijado de la camisa de 90 °C) mediante un filtro en línea para eliminar particulados. A continuación, se aplicó un lavado de la línea de heptano (5 L) mediante el recipiente de alimentación. Se aplicó vacío (450 mbar) al recipiente de destino y se eliminó el heptano (46 L) mediante destilación (temperatura del lote 77-78 °C, temperatura de la cabeza 72-73 °C). El vacío se liberó con nitrógeno y el contenido del recipiente se enfrió hasta 49 °C a lo largo de 45 min, lo que dio como

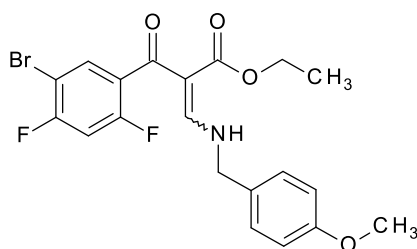
5 resultado la cristalización del producto. La suspensión espesa se mantuvo a 48-49 °C durante 30 min., después se enfrió hasta 20 °C a lo largo de 1 h y se mantuvo a 20 °C durante toda la noche. La suspensión espesa se filtró y el recipiente de alimentación se limpió con heptano (14 L) durante 5 min., después el líquido de la limpieza se utilizó para lavar la masa del producto. A continuación, se realizó una limpieza y lavado adicionales de heptano (14 L) y la masa se secó por aspiración a lo largo de 1 h. El sólido recogido se transfirió a un horno al vacío y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el material deseado como un sólido blanquecino (8.915 kg, 26.75 mol, 99.8% en masa, 87.9% de rendimiento).

Intermedio A7: 6-Bromo-7-fluoro-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolino-3-carboxilato de etilo



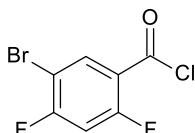
10 Se añadió DBU (76 mL, 506.32 mmol) lentamente a 2-(5-bromo-2,4-difluorobenzoyl)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo (230 g, 506.32 mmol) en acetona (800 mL) a 10 °C a lo largo de un periodo de 5 minutos en una atmósfera inerte y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con Et₂O (3 x 500 mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (166 g, 75%). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (3H, t), 3.72 (3H, s), 4.22-4.27 (21H, m), 5.57 (2H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.24 (2H, d), 7.79 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.89 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 434.

Intermedio A8: 2-(5-Bromo-2,4-difluorobenzoyl)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo

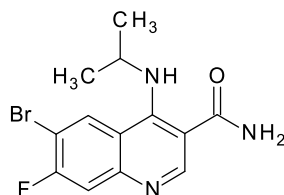


20 Se añadió (E)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (80 mL, 555.50 mmol) gota a gota a una mezcla de DIPEA (132 mL, 757.50 mmol) y cloruro de 5-bromo-2,4-difluorobenzoyl (129 g, 505.00 mmol) en tolueno (600 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 17 h y después se permitió que se enfriara. Se añadió (4-metoxifenil)metanamina (66.0 mL, 505.29 mmol) en porciones a la mezcla y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 L), se lavó secuencialmente con agua (4 x 200 mL) y salmuera saturada (300 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como un sólido marrón claro (230 g, 100%) que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.09 (3H, t), 3.82 (3H, s), 4.00-4.10 (2H, m), 4.55 (2H, t), 6.84-6.96 (3H, m), 7.20-7.29 (2H, m), 7.55 (1H, d), 8.18 (1H, t). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 454.

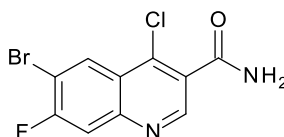
Intermedio A9: Cloruro de 5-bromo-2,4-difluorobenzoyl



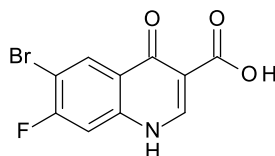
30 Se añadió cloruro de tionilo (55.4 mL, 759.50 mmol) en porciones a una mezcla de DMF (7.84 mL, 101.27 mmol) y ácido 5-bromo-2,4-difluorobenzoico (120 g, 506.33 mmol) en tolueno (600 mL) a 15 °C a lo largo de un periodo de 5 minutos en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 4 h, después se evaporó hasta sequedad y el residuo se evaporó azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el material deseado como un aceite marrón (129 g, 100%) el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.04-7.09 (1H, m), 8.34-8.42 (1H, m).

Intermedio A10: 6-Bromo-7-fluoro-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxamida

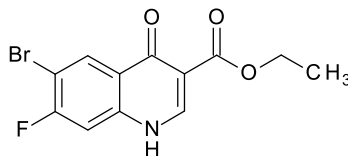
Se añadió propan-2-amina (2.80 mL, 32.62 mmol) a una suspensión de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolino-3-carboxamida (10 g, 29.65 mmol) y carbonato de potasio (8.20 g, 59.31 mmol) en acetonitrilo (250 mL) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 4 h. Se añadió más propan-2-amina (2 mL) y la mezcla se agitó a 95 °C durante otras 4 h y después a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua a la mezcla y el sólido se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (8.25 g, 85%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (6H, d), 4.17 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.69 (1H, d), 8.11 (2H, s), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 236.

Intermedio A11: 6-Bromo-4-cloro-7-fluoroquinolino-3-carboxamida

Se añadió DMF (0.5 mL) a una suspensión agitada de ácido 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolino-3-carboxílico (22.5 g, 78.66 mmol) en cloruro de tionilo (140 g, 1179.85 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. Se permitió que la reacción se enfriara, se concentró al vacío y el residuo se evaporó azeotrópicamente dos veces con tolueno para proporcionar un sólido amarillo. Este sólido se añadió en porciones a una solución de hidróxido de amonio (147 mL, 1179.85 mmol) a 0 °C. La suspensión blanca se agitó durante 15 minutos, después el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (23.80 g, 100%) como un polvo blanco. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.98 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 304.8.

Intermedio A12: Ácido 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolino-3-carboxílico

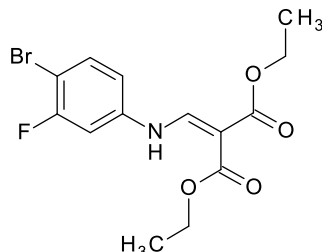
Se añadió una solución de hidróxido de sodio (18.34 g, 458.44 mmol) en agua (100 mL) a una suspensión agitada de 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolino-3-carboxilato de etilo (28.8 g, 91.69 mmol) en EtOH (500 mL) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 h, se permitió que se enfriara y se ajustó el pH a 4 utilizando ácido clorhídrico 2 N. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (23.30 g, 89%) como un polvo blanco. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.78 (1H, s), 13.45 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.46 (1H, d), 7.70 (1H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 287.8.

Intermedio A13: 6-Bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolino-3-carboxilato de etilo

Una solución de 2-[(4-bromo-3-fluoroanilino)metileno]propanodioato de dietilo (90 g, 249.88 mmol) en éter diisopropílico (600 mL, 3.79 mol) se agitó a 240 °C durante 2.5 h. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta 70 °C, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno al vacío para proporcionar el material deseado (50 g, 64%) como un sólido blanco que se utilizó sin una purificación adicional. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6 , (100°C)) δ

1.26 - 1.33 (3H, m), 4.25 (2H, c), 7.52 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.48 (1H, s), 12.05 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 314.

Intermedio A14: 2-[(4-Bromo-3-fluoroanilino)metileno]propanodioato de dietilo

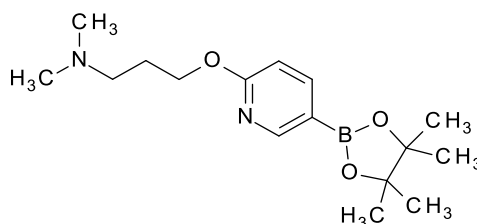


- 5 Una solución de 4-bromo-3-fluoroanilina (56.6 g, 297.87 mmol) y 2-(etoximetilideno)propanodioato de 1,3-dietilo (72.45 g, 335.06 mmol) en EtOH (560 mL) se agitó a 80 °C durante 4 h. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno para proporcionar el material deseado (90 g, 84%) como un sólido blanquecino que se utilizó sin una purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (6H, c), 4.14 (2H, c), 4.22 (2H, c), 7.18 - 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, dd), 7.64 - 7.7 (1H, m), 8.33 (1H, d), 10.62 (1H, d).
10 *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 360.

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona también se puede preparar directamente a partir de 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona utilizando el método descrito a continuación.

- 15 Se añadió ácido 3-(di-*tert*-butilfosfino)propano-1-sulfónico (0.467 mg, 1.77 mmol) a tetracloruro disodio monopaladio (IV) (0.261 g, 0.89 mmol) en agua (50 mL) en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se añadió la mezcla de reacción en una porción a 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-
20 amina (42.4 g, 110.89 mmol) y carbonato de potasio (36.8 g, 266.13 mmol) en dioxano (500 mL) y agua (100 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La solución resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La solución de reacción se concentró al vacío y se diluyó con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El crudo se purificó mediante sílice, gradiente de elución de un 0 a un 2% de MeOH (amoniaco 7 M en MeOH) en DCM, para proporcionar un sólido que se purificó con MeCN para proporcionar el material
25 deseado como un sólido amarillo (25.00 g, 64.4%). El material puro se combinó con material adicional preparado de manera análoga (38.6 g en total) y se calentó en MeCN (100 mL) durante 10 min, después se permitió que se enfriara hasta 0 °C y se agitó durante 2 h. El sólido se filtró al vacío y se secó en un horno al vacío durante 16 h para proporcionar el material deseado como un sólido cristalino amarillo pálido (35.5 g). Los datos analíticos fueron coherentes con los del material preparado previamente.

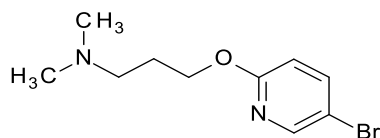
Intermedio B1: *N,N*-Dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina



- 30 Se añadió *n*-butilitio (2.5 M, 0.147 L, 368.21 mmol) gota a gota a 3-(5-bromopiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (73.4 g, 283.24 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (68.5 g, 368.21 mmol) en THF (1 L) enfriado hasta -78 °C a lo largo de un periodo de 10 minutos en una atmósfera inerte. Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL). El disolvente se eliminó a presión reducida y se diluyó con EtOAc (2 L),
35 la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como un aceite amarillo (98 g, 113%). El producto se utilizó en el siguiente paso directamente sin una purificación adicional.

Espectro de RMN: ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1.30 (12H, s), 1.93 - 2.09 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.49 - 2.61 (2H, m), 4.37 (2H, t), 6.69 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 8.51 (1H, d).

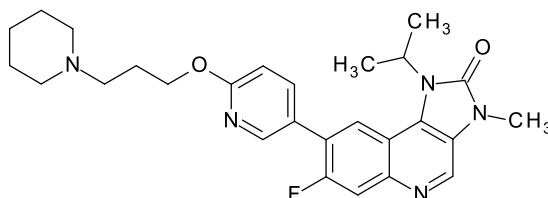
Intermedio B2: 3-(5-Bromopiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina



Se añadió hidruro de sodio (17.05 g, 426.17 mmol) en porciones a 3-(dimetilamino)propan-1-ol (35.2 g, 340.94 mmol) en THF (500 mL) a 5 °C y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (50 g, 284.11 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadió con cuidado la solución de reacción a hielo-agua y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 700 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como un aceite amarillo (73.6 g, 100%). El material se utilizó sin una purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1.92 - 2.01 (2 H, m), 2.28 (6 H, s), 2.45 (2 H, t), 4.33 (2 H, t), 6.67 (1 H, dd), 7.65 (1 H, dd), 8.20 (1 H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 259.

Ejemplo 2

7-Fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se añadió lentamente 3-(piperidin-1-il)propan-1-ol (1.051 g, 7.34 mmol) en THF (15 mL) a una suspensión espesa de hidruro de sodio (0.587 g, 14.67 mmol) en THF (15 mL) y la solución se agitó a 50 °C durante 40 minutos. Se añadió una mezcla de 7-fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (2.0 g, 5.64 mmol) en THF (15 mL), la reacción se agitó durante 6 h a 50 °C y después se permitió que se enfriara hasta t.a. y se desactivó con agua. Se observó precipitación de un sólido después de que reposara y se recogió mediante filtración. El material se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% de MeOH en DCM, después mediante HPLC preparativa (columna rediseño gold C18, 80 g), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 0.1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes, para proporcionar el material deseado. El producto se cristalizó de nuevo en EtOH hirviendo para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (1.512 g, 56.1%). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 - 1.44 (2H, m), 1.50 (4H, p), 1.65 (6H, d), 1.91 (2H, p), 2.29 - 2.37 (4H, m), 2.39 (2H, c), 3.51 (3H, s), 4.37 (2H, t), 5.29 (1H, p), 6.99 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 8.05 (1H, dt), 8.33 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.91 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 478.

El material deseado también se puede aislar como la sal del ácido metanosulfónico de la siguiente manera. Se añadió ácido metanosulfónico (0.026 g, 0.27 mmol) en DCM (0.5 mL) a la base libre aislada (127 mg, 0.27 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos, después se concentró al vacío y el residuo se secó al vacío para proporcionar la sal del ácido metanosulfónico deseada como un sólido blanco (336 mg, 100%). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 1.78 (6H, d), 1.86 - 1.99 (4H, m), 2.11 - 2.25 (2H, m), 2.37 - 2.48 (2H, m), 2.6 - 2.74 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.22 - 3.31 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.69 (2H, d), 4.48 - 4.56 (2H, m), 5.17 - 5.27 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 7.90 (1H, dt), 7.96 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.76 (1H, s), 10.75 (1H, s).

Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 478.

7-Fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona también se puede preparar directamente a partir de 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona utilizando el método descrito a continuación.

Se añadió ácido 3-(di-*tert*-butilfosfina)propano-1-sulfónico (0.555 mg, 2.07 mmol) a tetracloruro disodio monopaladio (IV) (0.304 g, 1.03 mmol) en agua (12 mL) en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió la mezcla de reacción en una porción a 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (35.0 g, 103.50 mmol), 2-[3-(1-piperidil)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (62.2 g, 129.37 mmol) y carbonato de potasio (42.9 g, 310.49 mmol) en dioxano (450 mL) y agua (90 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La disolución resultante se agitó a 80°C durante 16 h y se evaporó la reacción. El material crudo se disolvió en DCM (500 mL), se lavó con salmuera (2 x 100 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 10% (0.1% de amoníaco en MeOH) en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido marrón (40.5 g, 82%). El material se combinó con material obtenido de preparaciones análogas (51.3 g en total) y se generó una suspensión espesa en MeCN (100 mL). El precipitado se recogió mediante filtración,

se lavó con MeCN (100 mL) y se secó al vacío para obtener el material deseado como un sólido blanco (32.0 g, 62.4%). Los datos analíticos fueron coherentes con los de las muestras preparadas previamente.

Se observó que el material obtenido de la suspensión espesa en MeCN era la forma cristalina A del Ejemplo 2. La Forma A del Ejemplo 2 se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En la Tabla 1 se muestran diez picos de difracción de rayos X de polvo:

Tabla 1: Picos característicos de difracción de rayos X de polvo de la Forma A del Ejemplo 2, 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Ángulo 2-Theta (2θ)	% de intensidad
3.7	100
14.8	77
18.4	57
21.0	56
11.3	44
19.4	34
22.3	34
18.0	33
23.2	30
13.1	30

La Forma A del Ejemplo 2 muestra una endoterma de fusión con un inicio a 141.5 °C y un pico a 144.2 °C cuando se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) con una velocidad de barrido de 10 °C/min (Figura 2).

- Un método adicional de preparar 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona es el siguiente. Se purgó un matraz de 250 mL con nitrógeno tres veces. Se añadieron tetracloropaladato de sodio (2.51 g, 8.5 mmol), ácido 3-(di-*tert*-butilfosfino)propano-1-sulfónico (4.36 g, 16.2 mmol) y agua (95 mL). La mezcla del ligando fosfina se dejó en agitación en nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se purgó un matraz con reborde de 10 L con nitrógeno tres veces. Se colocaron en el matraz con reborde 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (281.3 g, 0.83 mol.), 2-[3-(1-piperidil)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (360.0 g, 1.04 mol), carbonato de potasio (347.2 g, 2.51 mol), dioxano (3.6 L, 12.9 vol) y agua (720 mL, 2.6 vol). La mezcla del catalizador con ligando fosfina premezclada se añadió rápidamente a la mezcla de reacción (matraz con reborde de 10 L) en nitrógeno. A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y se monitorizó mediante HPLC. Después de 2 h, el análisis mostró que la reacción había finalizado con un nivel bajo (0.30%) de material de partida que todavía estaba presente. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (20 °C) en nitrógeno y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió DCM (4 L, 14.3 vol) y se formó una solución marrón/verde oscuro. La solución se lavó con una solución de salmuera saturada (2 x 780 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (1250 mL, 4.5 vol) y la fase orgánica combinada se filtró para eliminar un sólido verde precipitado (del que se asume que eran impurezas relacionadas con el catalizador), antes de secarla con sulfato de sodio (782.7 g) y concentrarla al vacío para obtener un sólido amarillo humedecido con diclorometano. El material crudo se secó al vacío en un horno a 40 °C durante toda la noche, para obtener 492.7 g (335.0 g de activo) del producto crudo. El análisis indicó que el material era puro en un 95.0% según HPLC y activo en un 68% según el ensayo de RMN. Se finalizó el segundo lote en la misma escala para obtener otros 494.2 g (326.2 g de activo) del producto crudo. El análisis indicó que el material era puro en un 88.0% según HPLC y activo en un 66% según el ensayo de RMN. Los dos lotes se combinaron para obtener una masa cruda total de 968.4 g (661 g de activo) que se pasó a través de sílice (12 kg) utilizando una mezcla en gradiente como eluyente de DCM con metanol (0-40%) y amoníaco (0-0.2%), (utilización de disolvente total: 285 litros). Las fracciones que contenían el producto (<97% según cromatografía líquida) se combinaron y se concentraron al vacío, se mantuvieron en una suspensión espesa en metanol (2 volúmenes) durante toda la noche y se secaron al vacío a 50 °C para obtener un sólido blanco, 392.9 g, 49.5% de rendimiento. Las fracciones que contenían el producto (<97% según cromatografía líquida) se combinaron y se concentraron al vacío y se mantuvieron en una suspensión espesa en acetato de etilo durante 2 h. A continuación, con el sólido resultante se generó una suspensión espesa en metanol (2 vol) para obtener 111.3 g más del producto. Los dos lotes se combinaron y se mantuvieron en una suspensión espesa

en heptano (5 vol) durante 1 h 30 min, antes de filtrar y secar al vacío en un horno a 50 °C durante toda la noche. Esto proporcionó un rendimiento total de 487.2 g (61%) con una pureza de un 96% según un ensayo de ¹H RMN.

Se observó que el material obtenido de la preparación anterior era la forma cristalina B del Ejemplo 2. La Forma B del Ejemplo 2 se caracteriza por proporcionar un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 3. En la Tabla 2 se muestran diez picos de difracción de rayos X de polvo.

Tabla 2: Picos característicos de difracción de rayos X de polvo de la Forma B del Ejemplo 2, 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

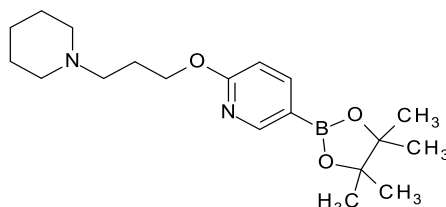
Ángulo 2-Theta (2θ)	% de intensidad
3.4	42
11.7	67
22.7	100
13.5	64
13.1	45
19.0	42
23.4	30
24.0	21
17.5	18
18.1	15

La Forma B del Ejemplo 2 muestra una endoterma de fusión con un inicio a 144.7 °C y un pico a 145.8 °C cuando se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) con una velocidad de barrido de 10 °C/min (Figura 4).

- 10 Se puede preparar 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona a gran escala utilizando el siguiente procedimiento. En una atmósfera de nitrógeno, se colocó 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0.800 kg, 2.31 mol, 97.6% en masa) en un recipiente seguido por 2-[3-(1-piperidil)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0.879 kg, 2.54 mol) y carbonato de potasio (0.960 kg, 6.95 mol). A continuación, se añadieron THF (8 L) y agua (3.9 L) y se inició la agitación de la mezcla. Se aplicó vacío gradualmente y justo cuando el THF comenzó a hervir (135 mbar) se liberó con nitrógeno. El procedimiento de purga del vacío se repitió dos veces más (se perdieron aprox. 0.5 L de THF que acabaron en el receptor) y se aplicó una pequeña corriente de nitrógeno al recipiente. Se añadió dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (Pd-118, 15 g, 0.023 mol) mediante una bolsa con guantes y la mezcla se calentó hasta 63-64 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h, después se analizó por HPLC que indicó una conversión aceptable del producto deseado. Se enfrió la mezcla hasta 20 °C, se detuvo la agitación, se permitió que la mezcla se separara y la fase acuosa inferior se desechó. Se colocó una solución de salmuera constituida por agua (3.45 L) y cloruro de sodio (0.586 kg) en la fase orgánica en el recipiente, la mezcla se agitó durante 10 min y después se permitió que se separara. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se filtró a través de un lecho de celite (150 g). El recipiente se limpió con THF (800 mL) y el líquido de la limpieza se pasó a través de la masa retenida en celite y se añadió al filtrado orgánico. El THF filtrado combinado (aprox. 9.5 L) se colocó en un recipiente limpio y se añadió el auxiliar de captura de metales Phosphonics SPM 32 (780 g). La mezcla se agitó a 21 °C durante 16 h, después se filtró para eliminar el auxiliar de captura insoluble. Se aplicó una limpieza con THF (1.6 L) al recipiente reactor y se pasó a través del filtro. El filtrado y el líquido de la limpieza combinado se transfirieron a continuación a un recipiente limpio y el disolvente (6.9 L) se eliminó mediante destilación a presión reducida (23-24 °C, 150 mbar). Se añadió isopropanol (11 L) al residuo en el reactor y se eliminó una cantidad adicional de disolvente (9.2 L) mediante destilación a presión reducida (temperatura del lote de 40-43 °C, 150 mbar). La mezcla concentrada en el recipiente se calentó hasta 80 °C y se aumentó la velocidad de agitación para arrastrar y disolver producto que se había observado que cristalizaba en las paredes del recipiente. La solución caliente se transfirió mediante un filtro en línea a un recipiente receptor limpio, seco, precalentado (temperatura de la camisa de 80 °C), equipado con una sonda Lasentec FBRM. La solución transferida se enfrió hasta 60 °C, se sembró con el producto deseado (Forma B, 0.44 g), se agitó a 58-60 °C durante 5 h y después se enfrió hasta 20 °C a lo largo de 14 h para cristalizar el producto. Se obtuvieron muestras de la suspensión espesa y se analizaron mediante XRPD que indicó que era una mezcla de polimorfos (Forma B y Forma A; componente principal). La mezcla se calentó a 48-50 °C, se obtuvieron muestras de nuevo y se juzgó que aún era una mezcla de polimorfos. A continuación, la suspensión espesa se diluyó con isopropanol (1.5 L), se agitó y calentó a 50 °C durante aprox. 67 h y en este tiempo la cantidad de la

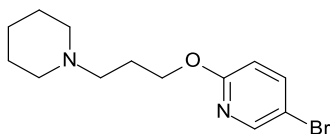
5 Forma B deseada aumentó hasta aprox. un 50%. Se separaron 2 L de la mezcla para realizar estudios de laboratorio y el volumen restante de la suspensión espesa se calentó a continuación a 56 °C durante aprox. 21 h y en ese tiempo se convirtió en la Forma B. A continuación, la suspensión espesa se enfrió hasta 10 °C a lo largo de 20 h, se mantuvo a 10-11 °C durante aprox. 5 h y a continuación se filtró. Se aplicó un lavado de isopropanol (2.2 L) a la masa del producto mediante el recipiente de cristalización. La masa se secó por aspiración durante 20 min sobre el filtro y a continuación se secó al vacío a 50 °C durante aproximadamente 22 h para proporcionar el producto deseado como su polimorfo Forma B (824 g, 1.729 mol, 100% en masa, 74.9% de rendimiento).

Intermedio C1: 2-[3-(1-Piperidil)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



10 Se añadió *n*-butillitio (139 mL, 347.59 mmol) gota a gota a 5-bromo-2-[3-(1-piperidil)propoxi]piridina (80 g, 267.37 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (64.7 g, 347.59 mmol) en THF (400 mL) enfriado hasta -78 °C a lo largo de un periodo de 10 minutos en una atmósfera inerte. Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL),
15 la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (2 x 100 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como un aceite amarillo (92 g, 99%). El producto se utilizó en el siguiente paso directamente sin una purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.34 (12H, s), 1.60 (5H, p), 1.93 - 2.08 (3H, m), 2.39 - 2.53 (6H, m), 4.34 (2H, dt), 6.67 - 6.77 (1H, m), 7.92 (1H, dd), 8.50 - 8.56 (1H, m).

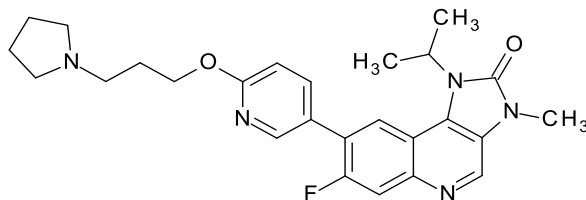
Intermedio C2: 5-Bromo-2-[3-(1-piperidil)propoxi]piridina



20 Se añadió hidruro de sodio (20.91 g, 522.77 mmol) en porciones a 3-(piperidin-1-il)propan-1-ol (35.8 g, 250.02 mmol) en THF (400 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos, a continuación se permitió que se enfriara y se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (40.0 g, 227.29 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 2 h y a continuación se permitió que se enfriara. La reacción se repitió de manera análoga utilizando hidruro de sodio (5.23 g, 130.69 mmol), 3-(piperidin-1-il)propan-1-ol (8.95 g, 62.50 mmol), THF (100 mL) y 5-bromo-2-fluoropiridina (10 g, 56.82 mmol). Las dos mezclas de reacción se combinaron y se vertieron en hielo/agua (1000 mL). El disolvente se concentró a presión reducida y se extrajo con DCM (3 x 150 mL), la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (3 x 150 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como un aceite marrón (96 g, 113%). El material se utilizó sin una purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1.43 - 1.49 (2H, m), 1.61 (5H, p), 1.99 (2H, dc), 2.46 (6H, dd), 4.31 (2H, t), 6.65 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 8.19 (1H, d). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 299.

Ejemplo 3

7-Fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



35 Se añadió 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (62.0 mg, 0.48 mmol) a hidruro de sodio (13.54 mg, 0.56 mmol) en THF (5 mL) a t.a. en una atmósfera inerte y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió 7-fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (100 mg, 0.28 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de

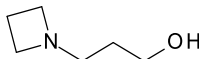
reacción se desactivó con NH_4Cl saturado (15 mL), se extrajo con DCM (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, sílice de 5μ , 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (85 mg, 61.9%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 1.78 (6H, d), 1.99 - 2.10 (4H, m), 2.31 (2H, dt), 3.03 - 3.15 (6H, m), 3.59 (3H, s), 4.47 (2H, t), 5.23 (1H, s), 6.85 - 6.94 (1H, m), 7.85 - 7.97 (2H, m), 8.21 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.71 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 464.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga.

Ejemplo	Estructura	Nombre
4		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

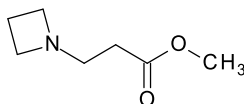
Ejemplo 4: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 1.75 - 1.78 (6 H, s), 2.08 - 2.15 (2 H, c), 2.40 - 2.50 (2 H, m), 3.08 - 3.14 (2 H, m), 3.59 (3 H, s), 3.87 - 3.92 (4 H, t), 4.42 - 4.46 (2 H, t), 5.18 - 5.26 (1 H, m), 6.88 - 6.91 (1 H, m), 7.87 - 7.93 (2 H, m), 8.21 (1 H, d), 8.41 (1 H, s), 8.71 (1 H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 450.

Intermedio D1: 3-(Azetidin-1-il)propan-1-ol



Una solución de hidruro de aluminio y litio (2.0 M en THF) (8.38 mL, 16.76 mmol) diluida en más THF (20 mL) se añadió a una mezcla de 3-(azetidin-1-il)propanoato de metilo (2 g, 13.97 mmol) en THF (5 mL) gota a gota a 0 °C en una atmósfera inerte. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, a continuación la mezcla de reacción se trató con sulfato de sodio decahidratado y se agitó durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración y se desechó, y el filtrado se evaporó para proporcionar el material deseado (1.240 g, 77 %) como un aceite incoloro. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.51 - 1.57 (2H, m), 2 - 2.07 (2H, m), 2.6 - 2.66 (2H, m), 3.20 (4H, t), 3.7 - 3.76 (2H, m).

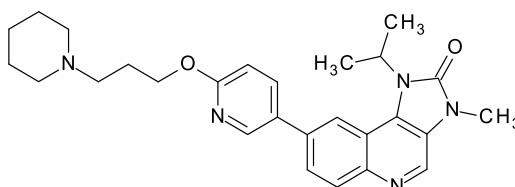
Intermedio D2: 3-(Azetidin-1-il)propanoato de metilo



Se añadió acrilato de metilo (2.082 mL, 23.12 mmol) a una solución de azetidina (1.2 g, 21.02 mmol) en DCM y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente, en una atmósfera inerte, durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se purificó mediante FCC, se eluyó con un 25% de EtOAc en DCM para proporcionar el material deseado (2.0 g, 66.5 %) como un aceite incoloro. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.97 - 2.1 (2H, m), 2.33 (2H, d), 2.67 (2H, d), 3.18 (4H, t), 3.67 (3H, s).

Ejemplo 5

1-Isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se añadió 3-(piperidin-1-il)propan-1-ol (0.135 mL, 0.89 mmol) gota a gota a una suspensión espesa agitada de hidruro de sodio (0.071 g, 1.78 mmol) en THF (0.5 mL) a t.a. y la suspensión resultante se agitó a t.a. durante 10 minutos en una atmósfera inerte. Se añadió 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0.15 g, 0.45 mmol)

en DMF (1.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó dos veces con agua (20 mL), a continuación la fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 3% de amoníaco metanólico 2 N en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (0.154 g, 75 %). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 1.39 - 1.51 (2H, m), 1.60 (4H, p), 1.79 (6H, d), 2.03 (2H, dt), 2.42 (4H, s), 2.47 - 2.58 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.42 (2H, t), 5.19 - 5.41 (1H, m), 6.89 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 8.22 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.70 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 460.

El material anterior también se puede aislar como la sal del ácido metanosulfónico tomando el material preparado como se ha indicado anteriormente y sometándolo a las siguientes condiciones de reacción.

Se disolvió 1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (133 mg, 0.29 mmol) en DCM (2 mL) y se trató con ácido metanosulfónico 1 M (0.3 mL, 0.30 mmol) en DCM y a continuación la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó con éter dietílico para proporcionar la sal del ácido metanosulfónico como un sólido amarillo pálido (162 mg). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 1.31 - 1.5 (1H, m), 1.68 (9H, d), 1.83 (2H, d), 2.13 - 2.26 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.84 - 3.01 (2H, m), 3.24 (2H, dt), 3.52 (5H, s), 4.43 (2H, t), 5.38 (1H, p), 7.00 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.43 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.95 (1H, s), 9.04 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 460.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a partir de 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona o 7-fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y el alcohol apropiado.

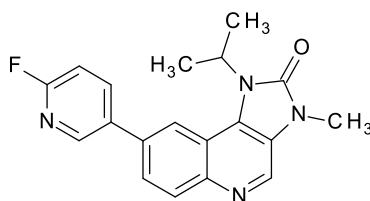
Ejemplo	Estructura	Nombre
6		8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
7*		1-isopropil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

* Reacción agitada durante 2 h a t.a.

Ejemplo 6: (Base libre) *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.68 (6H, d), 1.89 (2H, p), 2.16 (6H, s), 2.37 (2H, t), 3.51 (3H, s), 4.37 (2H, t), 5.36 (1H, p), 6.98 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 8.18 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 8.66 (1H, dd), 8.88 (1H, s). (Sal del ácido metanosulfónico) *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.68 (6H, d), 2.07 - 2.25 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.80 (6H, s), 3.15 - 3.24 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.42 (2H, t), 5.35 (1H, p), 7.00 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 8.68 (1H, dd), 8.89 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 420.

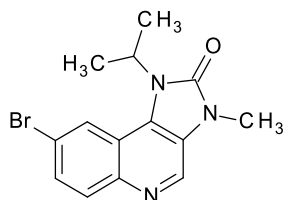
Ejemplo 7: (Base libre) *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.61 - 1.77 (10H, m), 1.93 (2H, p), 2.43 - 2.49 (4H, m), 2.53 - 2.59 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.38 (2H, t), 5.29 - 5.43 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 8.18 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 8.65 (1H, dd), 8.88 (1H, s). (Sal del ácido metanosulfónico) *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.68 (6H, d), 1.88 (4H, s), 2.11 - 2.23 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.32 (2H, s), 3.51 (3H, s), 3.60 (2H, s), 4.44 (2H, t), 5.36 (1H, p), 7.01 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.89 (1H, s), 9.50 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 446.

Intermedio E1: 8-(6-Fluoro-3-piridil)-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se suspendieron 8-bromo-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (4.57 g, 14.27 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (2.61 g, 18.55 mmol) y carbonato de potasio 2 M (22 mL, 44.00 mmol) en 1,4-dioxano (90 mL). La mezcla se desgasificó, a continuación se añadió dicloro [1,1'- bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno] paladio(II) (0.465 g, 0.71 mmol) y la reacción hasta 80 °C durante 2 h en una atmósfera inerte. Se permitió que la mezcla se enfriara, se diluyó con EtOAc (200 mL), a continuación se lavó con agua (50 mL), salmuera y la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 5% de MeOH en DCM, para proporcionar material que se purificó posteriormente con éter dietílico para proporcionar el material deseado como un sólido blanquecino (4.46 g, 93 %). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.66 (6H, d), 3.50 (3H, s), 5.36 (1H, p), 7.36 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.39 - 8.52 (2H, m), 8.72 (1H, d), 8.90 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 337.

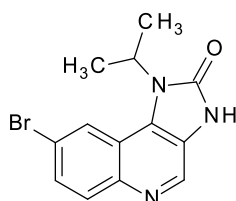
Intermedio E2: 8-Bromo-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se añadió el acetal dimetílico de la *N,N*-dimetilformamida (54.2 mL, 408.29 mmol) a una solución de 8-bromo-1-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (25.00 g, 81.66 mmol) en DMF (375 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 3 h, a continuación se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (4 x 300 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (23.82 g, 91 %). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.63 (6H, d), 3.49 (3H, s), 5.15 - 5.23 (1H, m), 7.75 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.91 (1H, s).

Espectro de masas: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 320.

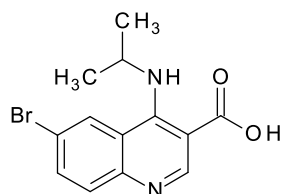
Intermedio E3: 8-Bromo-1-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se añadió trietilamina (45.3 mL, 332.06 mmol) al ácido 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxílico (34.22 g, 110.69 mmol) en DMF (342 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió fosforoazidato de difenilo (26.2 mL, 121.76 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (1500 mL); el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 700 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el material deseado como un sólido beige (29.6 g, 87 %), el cual se utilizó sin una purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 1.64 (6H, d), 5.06 - 5.21 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.69 (1H, s), 11.57 (1H, s).

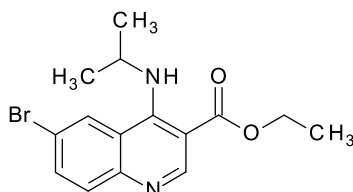
Espectro de masas: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 306.

Intermedio E4: Ácido 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxílico



Se suspendió 6-bromo-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxilato de etilo (38.0 g, 112.69 mmol) en metanol (800 mL) y agua (200 mL). Se añadió una solución de hidróxido de sodio 10 M (33.8 mL, 338.07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió THF (200 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. Se añadió agua (400 mL) y los componentes orgánicos se eliminaron a presión reducida. La solución acuosa resultante se acidificó hasta pH 4-5 con HCl 2 M y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (34.7 g, 100%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (6H, d), 4.39 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 8.38 (1H, d), 8.88 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 309.

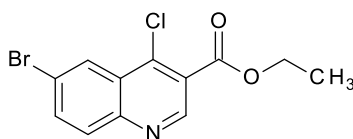
Intermedio E5: 6-Bromo-4-(isopropilamino)quinolino-3-carboxilato de etilo



Se añadió propan-2-amina (11.00 mL, 128.02 mmol) a una suspensión de 6-bromo-4-cloroquinolino-3-carboxilato de etilo (36.61 g, 116.38 mmol) y carbonato de potasio (32.2 g, 232.77 mmol) en acetonitrilo (250 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 54 °C en reflujo durante 3 h. Se añadieron más carbonato de potasio (10.7 g, 77.6 mmol) y propan-2-amina (3.6 mL, 42.7 mmol) y se siguió agitando a 48 °C durante 16 h más. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo resultante se repartió entre DCM (400 mL) y agua (500 mL). La fase acuosa se reextrajo con DCM (2 x 200 mL); las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un papel separador de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material deseado como un sólido beige (38.6 g, 98%).

Espectro de RMN: ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 1.40 (6H, d), 1.43 (3H, t), 4.32 - 4.37 (1H, m), 4.40 (2H, c), 7.72 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.95 (1H, d), 9.10 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 337.

Intermedio E6: 6-Bromo-4-cloroquinolino-3-carboxilato de etilo

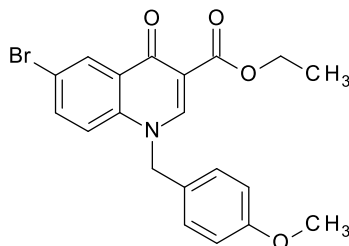


Se añadió DMF (0.119 mL, 1.54 mmol) a 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolino-3-carboxilato de etilo (160 g, 384.37 mmol) en cloruro de tionilo (800 mL) a temperatura ambiente en aire. La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 16 h y a continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se evaporó azeotrópicamente dos veces con tolueno y continuación, se añadió *n*-hexano (500 mL). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con *n*-hexano (200 mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (100 g, 83%) como un sólido marrón. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (3H, t), 4.51 (2H, c), 7.95 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 8.60 (1H, d), 9.24 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 314, 316.

A una escala mayor, se colocó 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolino-3-carboxilato de etilo (5765 g, 13.85 mol) en un recipiente con cloruro de tionilo (28.8 L). Se observó una exoterma desde 20-26 °C. Se añadió DMF (4.4 mL) sin observar ninguna exoterma y el lote se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 17 h. El HPLC mostró que seguía estando presente un 1.3% de material de partida junto con un 98.0% del producto. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se evaporó azeotrópicamente con tolueno (25 L). A continuación, el sólido resultante se mantuvo en una suspensión espesa en heptano (18.5 L) durante 2.5 h, se filtró y se lavó con heptano (3 x 4 L). El sólido se secó al vacío a 35 °C para obtener 4077 g del material deseado (rendimiento del crudo de un 93%) que contenía ~5% de 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolino-3-carboxilato de etilo además de ~4% del producto de hidrólisis según HPLC (90% puro). El material crudo (4077 g) se devolvió el recipiente y se volvió a procesar con cloruro de tionilo (14.5 L) y DMF (2.2 mL). La mezcla se calentó hasta 75 °C durante 40 h. El cloruro de tionilo se eliminó al vacío y el residuo

se evaporó azeotrópicamente con tolueno (10 L). El residuo se mantuvo en una solución espesa en heptano (18 L) durante ~16 h a 20°C. El sólido se recogió por filtración, filtrándose una porción en nitrógeno y lavándola con heptano (3 L) para generar 2196 g del material deseado (90% por ensayo de RMN, 99% por HPLC). El resto del lote se filtró en aire y se lavó con heptano (3 L) para generar 1905 g del material deseado (88% por ensayo de RMN, 99% por HPLC). Los sólidos amarillos se combinaron para un procesamiento posterior (4101 g, 3653 g de activo, 83% de rendimiento, 99% por HPLC).

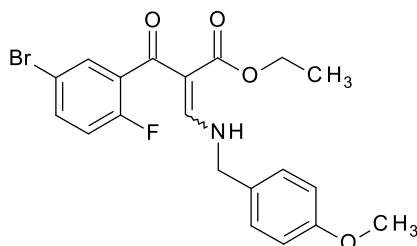
Intermedio E7: 6-Bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolino-3-carboxilato de etilo



Se añadió DBU (102 mL, 679.62 mmol) gota a gota a 2-(5-bromo-2-fluorobenzil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo (296.5 g, 679.62 mmol), en acetona (1.2 L) a temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 2 minutos. La solución resultante se agitó durante 16 h, a continuación se separó el sólido por filtración y se lavó con MTBE para proporcionar el material deseado (180 g, 64%) como un sólido amarillo claro. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (3H, t), 3.71 (3H, s), 4.25 (2H, q), 5.60 (2H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.12-7.25 (2H, m), 7.67 (1H, d), 7.80-7.90 (1H, m), 8.30 (1H, d), 8.92 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 418.

A una escala mayor, se colocó 2-(5-bromo-2-fluorobenzil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo (8434 g, se asume que 7730 g de activo), 17.71 mol) en el recipiente con acetona (23.2 L) a 15 °C. Se añadió DBU (2.8 L, 18.72 mol) a lo largo de 25 minutos con una exoterma observada con la adición desde 18-23 °C. Se formó un precipitado después de ~25 minutos y el lote siguió con una exoterma que alcanzó máximo a 37 °C después de 1 h. La reacción se agitó a 20 °C durante 16.5 h, momento en el cual el HPLC indicó el consumo del material de partida y un 96.5% de producto. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con TBME (4x 3.4 L). A continuación, el sólido se secó al vacío a 40 °C para obtener 6033 g del material deseado como un sólido blanco (81.6% de rendimiento en 3 pasos, pureza de un 99.8% por HPLC). Los datos analíticos fueron coherentes con los obtenidos en los lotes previos.

Intermedio E8: 2-(5-Bromo-2-difluorobenzil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop2-enoato de etilo

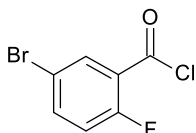


Se añadió (*E*)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (98 g, 685.00 mmol) en porciones a cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzil (163 g, 685 mmol) y DIPEA (120 mL, 685.00 mmol) en tolueno (800 mL) a 10 °C durante un periodo de 10 minutos. La solución resultante se agitó a 70 °C durante 16 h y después se permitió que se enfriara. Se añadió (4-metoxifenil)metanamina (94 g, 685 mmol) a la mezcla a lo largo de un periodo de 20 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (4 L), y se lavó con agua (3 x 1L). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para obtener el material deseado (300 g, 100%) como un aceite marrón, el cual se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción sin una purificación adicional. *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 436.

A una escala mayor, se colocó cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzil (4318 g, 4205 g de activo, 17.71 mol) en el recipiente como una solución en tolueno (7.5 L). Se añadió DIPEA (3150 mL, 18.08 mol) sin observar ninguna exoterma. Se añadió 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (2532 g, 17.71 mol) en porciones a lo largo de 30 minutos manteniendo una temperatura del lote < 40 °C. Se observó una exoterma desde 21-24 °C a lo largo de los 30 minutos de la adición con un aumento lento adicional hasta 38 °C a lo largo de 1 h. La reacción se agitó a 20-30 °C durante 16.5 h. Se añadió 4-metoxibencilamina (2439 g, 17.78 mol) en porciones a lo largo de 30 min manteniendo una temperatura del lote <40 °C. Se observó una exoterma de 25-30 °C a lo largo de la adición con refrigeración que proporcionaba una temperatura de la camisa reducida de 15 °C. La reacción se agitó durante 4 h a 20-30 °C tras lo cual el HPLC indicó un 93.2% del

material deseado. El lote se dividió para el tratamiento posterior y cada mitad de la mezcla se diluyó con DCM (28.6 L) y se lavó con agua (3 x 7.8 L). Se secaron los componentes orgánicos con MgSO₄ (~550 g), se filtraron y se lavaron con DCM (4 L). Los componentes orgánicos combinados se concentraron a continuación para obtener 8444 g del material deseado como un aceite (8434 g, 106% de rendimiento, 94.7% de pureza por HPLC). Los datos analíticos fueron coherentes con los obtenidos de los lotes previos.

Intermedio E9: Cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzóilo

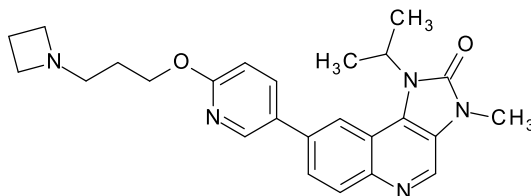


Se añadió cloruro de tionilo (75.0 mL, 1027.36 mmol) gota a gota a ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (150 g, 684.91 mmol), en tolueno (1.2 L) y DMF (12 mL) a temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1 h. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h, a continuación se permitió que la mezcla se enfriara y se concentró al vacío para proporcionar el material deseado (160 g, 98%) como un aceite amarillo claro, el cual se utilizó sin una purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 – 7.31 (1H, m), 7.83 (1H, dd), 8.02 (1H, d).

A una escala mayor, se colocó ácido 3-bromo-6-fluorobenzoico (3888 g, 17.75 mol) en el recipiente a 20 °C y después tolueno (29.2 L). Se añadió cloruro de tionilo (1950 mL, 26.88 mol) y después DMF (310 mL) sin observar ninguna exoterma. La mezcla se calentó hasta 65-75 °C (solución obtenida por encima de ~45°C) sin observar ninguna exoterma y un desprendimiento ligero de gas. La reacción se agitó durante 40 h a esta temperatura, momento en el cual el análisis por HPLC mostró un 87.6% del producto y un 3.4% del material de partida. La reacción se concentró al vacío y se evaporó azeotrópicamente con tolueno (18 L) para obtener 4328 g del material deseado (103% de rendimiento, 87.3% por HPLC).

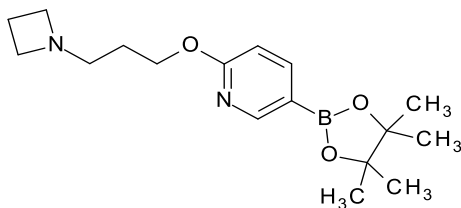
Ejemplo 8

8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (24.55 mg, 0.03 mmol) a 8-bromo-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (100 mg, 0.31 mmol), 2-(3-(azetidin-1-il)propoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (149 mg, 0.47 mmol) y carbonato de cesio (204 mg, 0.62 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL) a t.a. en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h y a continuación se permitió que se enfriara y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, sílice de 5µ, 19 mm de diámetro, 150 mm de longitud), utilizando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía un 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (30.0 mg, 21%). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.72 (8H, dd), 1.97 (2H, p), 2.50 (2H, s), 3.14 (4H, dd), 3.51 (3H, s), 4.34 (2H, t), 5.36 (1H, p), 6.97 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 8.10 - 8.23 (2H, m), 8.40 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.89 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 432.

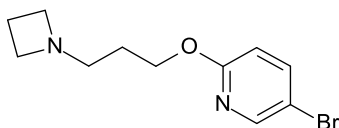
Intermedio F1: 2-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Se añadió *n*-butillitio (4.65 mL, 11.62 mmol) a 2-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-5-bromopiridina (2.1 g, 7.74 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.161 g, 11.62 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C a lo largo de un periodo de 10 minutos y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se desactivó con una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio (10 mL) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado (2.00 g, 81%) como un sólido blanco.

Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 319

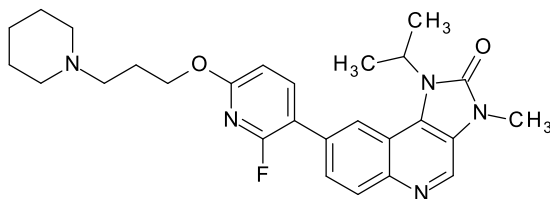
Intermedio F2: 2-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-5-bromopiridina



Se añadió hidruro de sodio (1.364 g, 56.82 mmol) a 3-(azetidin-1-il)propan-1-ol (2.62 g, 22.73 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 5-bromo-2-fluoropiridina (2.0 g, 11.36 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h antes de desactivarla con agua (20 mL) y extraerla con EtOAc (5 x 50 mL). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material deseado (3.75 g, 122%) como un sólido blanco. *Espectro de RMN:* ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1.80 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.55 (2H, t), 3.18 (4H, t), 4.328 (2H, t), 6.64 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 8.16 (1H, d). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 271.

Ejemplo 9

8-[2-Fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (45.6 mg, 0.06 mmol) a 2-fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (se asumió que la mezcla de reacción cruda contenía 232 mg, 0.64 mmol), 8-bromo-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (186 mg, 0.58 mmol) y carbonato de cesio (567 mg, 1.74 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (2.5 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante tres h y después se permitió que se enfriara. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó dos veces con agua (25 mL), la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 4% de amoníaco metanólico 2 N en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanquecino (168 mg, 61%). *Espectro de RMN:* ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (2H, d), 1.48 (4H, p), 1.64 (6H, d), 1.88 (2H, p), 2.22 - 2.44 (6H, m), 3.49 (3H, s), 4.30 (2H, t), 5.26 (1H, h), 6.93 (1H, dd), 7.80 (1H, dd), 8.12 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.42 (1H, s), 8.89 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 478.

El material anterior también se puede aislar como la sal del ácido metanosulfónico tomando el material preparado como se ha indicado anteriormente y sometándolo a las siguientes condiciones de reacción.

Se disolvió 8-[2-fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (162 mg, 0.34 mmol) en DCM (4 mL) y se trató con ácido metanosulfónico 1 M (0.35 mL, 0.36 mmol) en DCM y a continuación la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó con éter dietílico para proporcionar la sal del ácido metanosulfónico como un sólido blanco (184 mg). *Espectro de RMN:* ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 - 1.98 (12H, m), 2.06 - 2.24 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.19 (2H, s), 3.50 (5H, s), 4.37 (2H, t), 5.25 (1H, p), 6.96 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 8.42 (1H, s), 8.90 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 478.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a partir de 8-bromo-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona o 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y el éster borónico apropiado.

Ejemplo		Estructura	Nombre
10*			8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
11*			8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
12**			8-[2-fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
13**			7-fluoro-8-[2-fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
14***			7-fluoro-8-[2-fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
15***			8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
16****			8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

* La reacción se agitó a 80 °C durante 5 h se purificó mediante cromatografía en columna flash y/o HPLC preparativa.

** La reacción se agitó a 80 °C durante 5 h en una mezcla 5:1 de dioxano/agua y se purificó mediante cromatografía en columna flash y después HPLC preparativa.

*** La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h en una mezcla 4:1 de dioxano/agua.

**** La reacción se agitó a 80°C durante 4 horas.

Ejemplo 10: Espectro de RMN: ^1H RMN (400MHz, MeOH- d_4) δ 1.77 (6H, d), 1.98 - 2.10 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.54 - 2.63 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.41 (2H, t), 5.36 (1H, p), 6.88 (1H, dd), 7.87 (1H, dt), 8.08 - 8.21 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.83 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 438.

Ejemplo 11: Espectro de RMN: ^1H RMN (400MHz, MeOH- d_4) δ 1.74 (6H, d), 2.04 (2H, ddt), 2.34 (6H, s), 2.54 - 2.63 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.42 (2H, t), 5.30 (1H, p), 6.88 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 8.03 (1H, ddd), 8.42 (1H, d), 8.85 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 456.

Ejemplo 12: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, MeOH- d_4) δ 1.76 (6H,d), 2.12-2.30 (4H,m), 2.31-2.35 (2H,m), 2.38-3.47 (6H,m), 3.62 (3H,s), 4.50 (2H,t), 5.32-5.41 (1H,m), 6.92-6.95 (1H,m), 7.89 (1H,d), 8.15-8.20 (2H,m), 8.41 (1H,s), 8.85 (1H,s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 464.

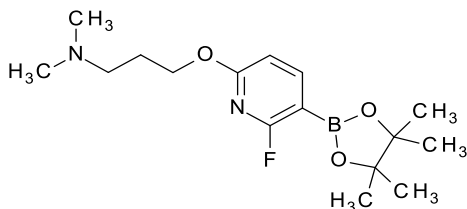
Ejemplo 13: Espectro de RMN: ^1H RMN (400MHz, MeOH- d_4) δ 1.74 (6H, d), 2.08 - 2.20 (4H, m), 2.24 - 2.36 (2H, m), 3.39 - 3.48 (6H, m), 3.61 (3H, s), 4.51 (2H, t), 5.30 (1H, t), 6.93 (1H, d), 7.86 (1H, d), 8.08 (1H, t), 8.42 (1H, d), 8.87 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 482.

Ejemplo 14: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (2H, d), 1.51 (5H, p), 1.60 (6H, d), 1.93 (2H, c), 2.43 (6H, d), 3.49 (3H, s), 4.32 (2H, t), 5.24 (1H, c), 6.96 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 8.07 - 8.22 (2H, m), 8.38 (1H, d), 8.93 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 496.

Ejemplo 15: Espectro de RMN: ^1H RMN (400MHz, MeOH- d_4) δ 1.64 (6H, d), 1.73 (2H, t), 1.96 (2H, p), 2.46-2.51(2H, t), 3.12 (4H, t), 3.50 (3H, s), 4.28 (2H, t), 5.28 (1H, c), 6.94 (1H, dd), 7.76 - 7.86 (1H, m), 8.08 - 8.29 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.90 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 450

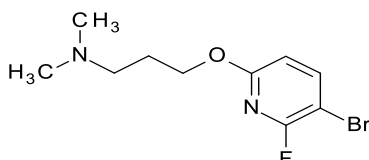
Ejemplo 16: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.60 (6H, d), 1.70 - 1.81 (2H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 2.55 (2H, s), 3.19 (4H, dt), 3.49 (3H, s), 4.30 (2H, t), 5.22 (1H, c), 6.95 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 8.08 - 8.17 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.93 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 468.

Intermedio G1: 3-[[6-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]-*N,N*-dimetilpropan-1-amina



Se añadió una solución de *n*-butillitio (0.693 g, 10.83 mmol) en *n*-hexano (4.33 mL) a una mezcla agitada de 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (2 g, 7.22 mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.014 g, 10.83 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C a lo largo de un periodo de 20 minutos en una atmósfera inerte. Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución sat. de NaHCO_3 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante FCC, gradiente de elución de un 0 a un 10% de MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (2.50 g, 107%). Espectro de Masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 325.

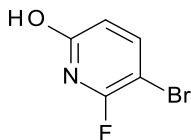
Intermedio G2: 3-(5-Bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina



Se añadió (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (15.80 g, 78.13 mmol) gota a gota a 3-(dimetilamino)propan-1-ol (8.06 g, 78.13 mmol), 5-bromo-6-fluoropiridin-2-ol (10 g, 52.09 mmol) y trifenilfosfina (20.49 g, 78.13 mmol) en DCM (150 mL) enfriado hasta 0-5°C en una atmósfera inerte. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y el sólido se separó por filtración y se desechó. El filtrado se acidificó con cloruro de hidrógeno en dioxano. El sólido se recogió por filtración, a continuación se disolvió en una solución acuosa sat. de Na_2CO_3 (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100

mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el material deseado (9.00 g, 62.3%). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1.89 - 1.98 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.34 (2H, t), 4.30 (2H, t), 6.53 (1H, d), 7.74 (1H, t). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 277.

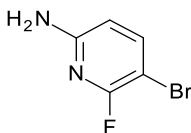
Intermedio G3: 5-Bromo-6-fluoropiridin-2-ol



Se añadió una solución de nitrito de sodio (21.67 g, 314.13 mmol) en agua (150 mL) gota a gota a una solución agitada de 5-bromo-6-fluoropiridin-2-amina (50 g, 261.78 mmol) y ácido sulfúrico (1.2 mL, 22.51 mmol) en agua (750 mL) a 0-5 °C. La suspensión resultante se agitó durante 48 h a temperatura ambiente, a continuación se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua (200 mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (40.0 g, 80%) como un sólido amarillo pálido, el cual se utilizó sin una purificación adicional.

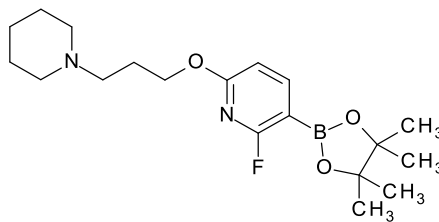
Espectro de RMN: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 6.55 (1H, d), 8.00 (1H, t), 11.71 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 192.

Intermedio G4: 5-Bromo-6-fluoropiridin-2-amina



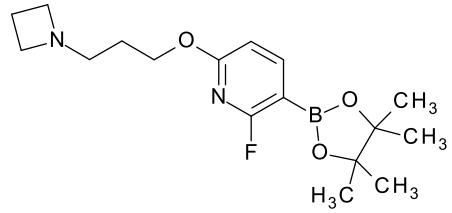
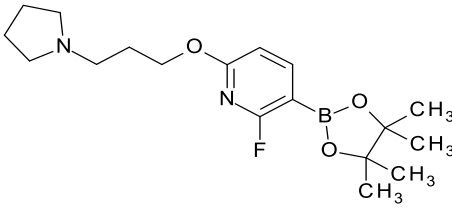
Se añadió NBS (50.0 g, 280.99 mmol) lentamente a 6-fluoropiridin-2-amina (30 g, 267.61 mmol) en MeCN (300 mL) enfriado hasta 10-20°C a lo largo de un periodo de 30 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y a continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (200 mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (50.0 g, 98%) como un sólido blanco, el cual se utilizó sin una purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 6.29 (1H, d), 6.57 (2H, s a), 7.65 (1H, t). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 191.

Intermedio H1: 2-Fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Se añadió PdCl₂(dppf) (0.692 g, 0.95 mmol) a 3-bromo-2-fluoro-6-(3-(piperidin-1-il)propoxi)piridina (3 g, 9.46 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3.60 g, 14.19 mmol) y acetato de potasio (1.856 g, 18.92 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h y a continuación se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 0 a un 100% de EtOAc en éter de petróleo, para proporcionar el material deseado como un líquido rojo (0.90 g, 26%) el cual se utilizó sin una purificación adicional. *Espectro de Masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365.

Los siguientes intermedios de tipo éster borónico se prepararon de manera análoga a partir de los bromuros apropiados.

Intermedio	Estructura	Nombre
I1*		6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina
J1**		2-fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

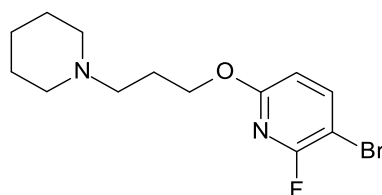
* El material se utilizó sin purificación.

** La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y el material se utilizó sin purificación.

Intermedio I1: Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 337.

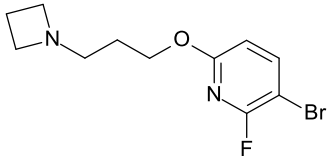
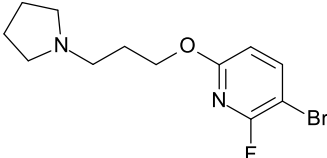
Intermedio J1: Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 351.

5 Intermedio H2: 3-Bromo-2-fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]piridina



Se añadió (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (7.20 g, 31.25 mmol) a 3-(piperidin-1-il)propan-1-ol (4.48 g, 31.25 mmol), trifenilfosfina (8.20 g, 31.25 mmol) y 5-bromo-6-fluoropiridin-2-ol (4.0 g, 20.83 mmol) en DCM (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó con EtOAc (100 mL) y se filtró para eliminar el sólido. Al filtrado se añadieron 20 mL de una solución de HCl (gas) en dioxano. El sólido se recogió por filtración. El sólido se disolvió en agua (100 mL), se basificó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada (50 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado como un aceite amarillo (1.50 g, 22.70%) el cual se utilizó sin una purificación adicional. Espectro de RMN: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.46-1.51 (6H,m), 1.82-1.89 (2H,m), 2.30-2.51 (6H,m), 4.21 (2H,t), 6.74 (1H,d), 8.07 (1H,t)..Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 317.

Los siguientes bromuros se prepararon de una manera análoga a partir de 5-bromo-6-fluoropiridin-2-ol y el alcohol apropiado.

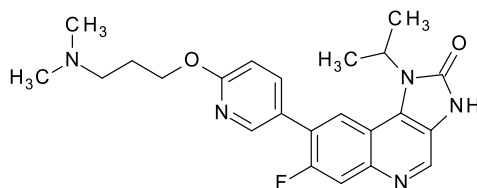
Intermedio	Estructura	Nombre
I2*		6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-3-bromo-2-fluoropiridin
J2**		3-bromo-2-fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridina

Intermedio I2: Espectro de RMN: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.63 - 1.92 (2H, m), 2.08 (2H, p), 2.53 (2H, t), 3.20 (4H, t), 4.27 (2H, t), 6.53 (1H, dd), 7.61 - 7.81 (1H, m); Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 291

Intermedio J2: Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 303.

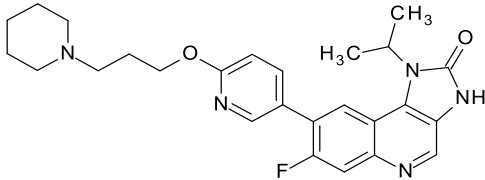
Ejemplo 17

5 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (149 mg, 0.19 mmol) a *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropán-1-amina (680 mg, 2.22 mmol), 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (600 mg, 1.85 mmol) y Cs_2CO_3 (1508 mg, 4.63 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en sílice, gradiente de elución de un 10 a un 20% de MeOH en DCM, y las fracciones puras se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash C18-flash, gradiente de elución de un 5 a un 40% de MeCN en agua, para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo (260 mg, 33.2%). Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 0.72 (6H,d), 2.00-2.15 (2H,m), 2.37 (6H,s), 2.61-2.66 (2H,m), 4.42 (2H,t), 5.27-5.31 (1H,m), 6.94 (1H,d), 7.79 (1H,d), 8.02 (1H,d), 8.32 (1H,d), 8.43 (1H,s), 8.65 (1H,s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 424.

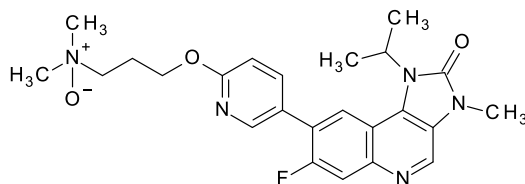
El siguiente compuesto se preparó de manera análoga a partir de 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y 2-[3-(1-piperidil)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

Ejemplo	Estructura	Nombre
18		7-Fluoro-1-isopropil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

La preparación de 8-bromo-7-fluoro-1-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropán-1-amina y 2-[3-(1-piperidil)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se ha descrito previamente.

Metabolito A

7-Fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-oxidopiperidin-1-ilo-1-il)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



El pH de una solución de fosfato dibásico de potasio (1.74 g, 9.99 mmol) en agua (100 mL) se ajustó a pH9 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M. A continuación, se añadió una porción de esta solución preparada (23 mL) a un recipiente que contenía 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0.27 g, 0.565 mmol). Se añadió propan-2-ol (3.9 mL) al recipiente de reacción seguido por la adición de BVMPO-P1-D08 (0.27 g, 0.000540 mmol), KRED-P1-H10 (54 mg, 0.0011 mmol) y la sal disódica del fosfato del dinucleótido de beta-nicotinamida y adenina (27 mg, 0.034291 mmol). La reacción se calentó hasta 32 °C durante toda la noche agitando vigorosamente (300 rpm) y se inyectó aire comprimido de manera continua al espacio superior del recipiente. Se añadieron más propan-2-ol (3.9 mL) y agua (~10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C con agitación (300 rpm) durante 3 días más, a continuación se diluyó con acetonitrilo (40.5 mL), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida hasta que el volumen restante fue de ~25 mL. Se añadió cloruro de sodio (~2 g) y la mezcla se extrajo con butan-1-ol (2 x 24.3 mL). Los extractos se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un sólido marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH /cNH₃ (125:10:1), para proporcionar el material deseado como un sólido blanquecino (0.040 g, 14%). Espectro de RMN: ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.2 - 1.31 (1H, m), 1.44 (2H, d), 1.56 (1H, d), 1.63 (6H, d), 2.04 - 2.17 (2H, m), 2.25 - 2.33 (2H, m), 2.91 (2H, d), 3.10 (2H, td), 3.19 - 3.26 (2H, m), 3.49 (3H, s), 4.44 (2H, t), 5.27 (1H, p), 6.98 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.05 (1H, dt), 8.31 (1H, d), 8.50 (1H, s), 8.90 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 494.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Se utilizaron los siguientes ensayos para medir los efectos de los compuestos de la presente invención: a) ensayo de potencia celular de ATM; b) ensayo de potencia celular de PI3K; c) ensayo de potencia celular de mTOR; d) ensayo de potencia celular de ATR. Durante la descripción de los ensayos, por lo general:

- i. Se han empleado las siguientes abreviaturas: 4NQO = N-óxido de la 4-nitroquinolina; Ab = Anticuerpo; BSA = albúmina sérica bovina; CO₂ = dióxido de carbono; DMEM = medio Eagle modificado por Dulbecco; DMSO = sulfóxido de dimetilo; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético; EGTA = ácido etilenglicoltetraacético; ELISA = ensayo de inmunoabsorción enzimática; EMEM = medio esencial mínimo de Eagle; FBS = suero bovino fetal; h = hora(s); HRP = peroxidasa de rábano picante; i.p. = intraperitoneal; PBS = solución salina tamponada con fosfato; PBST = solución salina tamponada con fosfato/Tween; TRIS = Tris(hidroximetil)aminometano; reactivo MTS: sal interna del 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio; y un reactivo de acoplamiento electrónico (metosulfato de fenazina) PMS; s.c. = por vía subcutánea.
- ii. Se calcularon los valores de CI₅₀ utilizando un modelo de ajuste inteligente en Genedata. El valor de CI₅₀ fue la concentración del compuesto de prueba que inhibió el 50% de la actividad biológica.

Ensayo a): Potencia celular de ATM

Fundamento:

La irradiación celular induce roturas bicatenarias del ADN y la autofosforilación intermolecular rápida de la serina 1981 que provoca la disociación del dímero e inicia la actividad de la cinasa ATM. La mayoría de las moléculas de ATM en la célula se fosforilan rápidamente en este sitio después de dosis de radiación de tan solo 0.5 Gy, y se puede detectar la unión de un anticuerpo fosfoespecífico tras la introducción de únicamente unas pocas roturas bicatenarias del ADN en la célula.

El fundamento del ensayo pATM es identificar inhibidores de ATM en las células. Las células HT29 se incuban con compuestos de prueba durante 1 h antes de la irradiación con rayos X. 1 h más tarde, las células se fijan y se tiñen para determinar pATM (Ser1981). La fluorescencia se lee en la plataforma de obtención de imágenes ArrayScan.

Detalles del método:

Se sembraron células HT29 (ECACC N.º 85061109) en placas de ensayo de 384 pocillos (Costar N.º 3712) con una densidad de 3500 células/pocillo en 40 µl de un medio de EMEM que contenía un 1% de L glutamina y un 10% de FBS y se permitió que se adhirieran durante toda la noche. A la mañana siguiente, se añadieron los compuestos de Fórmula (I) en DMSO al 100% a placas de ensayo por dispensación acústica. Después de 1 h de incubación a 37 °C y un 5% de CO₂, se irradiaron las placas (hasta 6 veces al día) utilizando el instrumento X-RAD 320 (PXi) con un equivalente a ~600 cGy. Las placas se volvieron a colocar en la incubadora durante 1 h más. Las células se fijaron mediante la

adición de 20 µL de una solución de formaldehído al 3.7% en PBS y se incubaron durante 20 minutos a t.a. antes de lavarlas con 50 µL/pocillo de PBS, utilizando un equipo para lavar placas EL405 de Biotek. A continuación, se añadieron 20 µL de Triton X100 al 0.1% en PBS y se incubó durante 20 minutos a t.a. para permeabilizar las células. A continuación, se lavaron las placas una vez con 50 µL/pocillo de PBS, utilizando un equipo para lavar placas EL405 de Biotek.

El anticuerpo Fosfo-ATM Ser1981 (Millipore N.º MAB3806) se diluyó 10 000 veces en PBS que contenía un 0.05% de polisorbato/Tween y un 3% de BSA, se añadieron 20 µL a cada pocillo y se incubaron durante toda la noche a t.a. A la mañana siguiente las placas se lavaron tres veces con 50 µL/pocillo de PBS, utilizando un equipo para lavar placas EL405 de Biotek y a continuación, se añadieron 20 µL de solución del Ab secundario, que contenía anticuerpo de cabra anti-(IgG de conejo) con Alexa Fluor® 488 (Life Technologies, A11001) diluido 500 veces y 0.002 mg/mL de tinte Hoeschst (Life technologies N.º H-3570), en PBS que contenía un 0.05% de polisorbato/Tween y un 3% de BSA. Después de 1 hora de incubación a t.a., las placas se lavaron tres veces con 50 µL/pocillo de PBS, utilizando un equipo para lavar placas EL405 de Biotek, y las placas se sellaron y se mantuvieron en PBS a 4 °C hasta la lectura. Las placas se leyeron utilizando un instrumento ArrayScan VTI utilizando un filtro XF53 con un objetivo 10X. Se utilizó un montaje de dos láseres para analizar la tinción nuclear con Hoeschst (405 nm) y la tinción con anticuerpos secundarios de pSer1981 (488 nm).

Ensayo b): Potencia celular de ATR

Fundamento:

ATR es una cinasa relacionada con PI3-quinasa que fosforila múltiples sustratos en residuos de serina o treonina en respuesta al daño del ADN durante o bloques de replicación. Chk1, una proteína cinasa posterior a ATR, desempeña una función fundamental en el control del punto de control del daño del ADN. La activación de Chk1 conlleva la fosforilación de Ser317 y Ser345 (esta última es considerada la diana preferencial para fosforilación/activación por ATR). Este fue un ensayo con células para medir la inhibición de la cinasa ATR midiendo una reducción de la fosforilación de Chk1 (Ser 345) en células HT29 después del tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) y el mimético de UV 4NQO (Sigma N.º N8141).

Detalles del método:

Se sembraron células HT29 (ECACC N.º 85061109) en placas de ensayo de 384 pocillos (Costar N.º 3712) con una densidad de 6000 células/pocillo en 40 µL de un medio de EMEM que contenía un 1% de L glutamina y un 10% de FBS y se permitió que se adhirieran durante toda la noche. A la mañana siguiente, se añadió el compuesto de Fórmula (I) en DMSO al 100% a placas de ensayo por dispensación acústica. Después de 1 hora de incubación a 37°C y un 5% de CO₂, se añadieron 40 nL de 4NQO 3 mM en DMSO al 100% a todos los pocillos por dispensación acústica, excepto los pocillos de control mínimo que se dejaron sin tratar con 4NQO para generar un control de respuesta nula. Las placas se volvieron a colocar en la incubadora durante 1 h más. A continuación, se fijaron las células añadiendo 20 µL de una solución de formaldehído al 3.7% en PBS e incubando durante 20 min a t.a. A continuación, se añadieron 20 µL de Triton X100 al 0.1% en PBS y se incubó durante 10 minutos a t.a. para permeabilizar las células. A continuación, se lavaron las placas una vez con 50 µL/pocillo de PBS, utilizando un equipo para lavar placas EL405 de Biotek.

El anticuerpo Fosfo-Chk1 Ser345 (Cell Signalling Technology N.º 2348) se diluyó 150 veces en PBS que contenía un 0.05% de polisorbato/Tween, se añadieron 15 µL a cada pocillo y se incubaron durante toda la noche a t.a. A la mañana siguiente las placas se lavaron tres veces con 50 µL/pocillo de PBS, usando un equipo para lavar placas EL405 de Biotek y a continuación, se añadieron 20 µL de solución del Ab secundario, que contenía anticuerpo de cabra anti-(IgG de conejo) con Alexa Fluor 488 (Molecular Probes N.º A-11008) diluido 500 veces y 0.002 mg/mL de tinte Hoeschst (Molecular Probes N.º H-3570) en PBST. Después de 2 horas de incubación a t.a., las placas se lavaron tres veces con 50 µL/pocillo de PBS, utilizando un equipo para lavar placas EL405 de Biotek y a continuación, las placas se sellaron con sellos para placas negras hasta la lectura. Las placas se leyeron utilizando un instrumento ArrayScan VTI utilizando un filtro XF53 con un objetivo 10X. Se utilizó un montaje de dos láseres para analizar la tinción nuclear con Hoeschst (405 nm) y la tinción con anticuerpos secundarios de pChk1 (488 nm).

Ensayo c): Potencia celular de PI3K

Fundamento:

Este ensayo se utilizó para medir la inhibición de PI3K-α en células. Se identificó PDK1 como la cinasa anterior del bucle de activación de la proteína cinasa B (Akt1), que es esencial para la activación de PKB. La activación de la cinasa de lípidos fosfoinosítido-3-cinasa (PI3K) es crucial para la activación de PKB por PDK1.

Tras la estimulación con el ligando de los receptores tirosina-cinasa, se activa PI3K, el cual convierte PIP2 en PIP3, que se une mediante el dominio PH de PDK1 que da como resultado el reclutamiento de PDK1 a la membrana plasmática donde fosforila la Thr308 de AKT en el bucle de activación.

El objetivo de este ensayo del modo de acción con células es identificar compuestos que inhiben la actividad de PDK o el reclutamiento de PDK1 a la membrana inhibiendo la actividad de PI3K. La fosforilación de fosfo-Akt (T308) en células BT474c tras el tratamiento con compuestos durante 2 h es una medición directa de PDK1 y una medición indirecta de la actividad de PI3K.

5 *Detalles del método:*

Se sembraron células BT474 (carcinoma ductal de mama humano, ATCC HTB-20) en placas negras de 384 pocillos (Costar, N.º 3712) con una densidad de 5600 células/pocillo en DMEM que contenía 10% de FBS y 1% de glutamina y se permitió que se adhirieran durante toda la noche.

10 A la mañana siguiente, se añadieron los compuestos en DMSO al 100% a las placas de ensayo por dispensación acústica. Después de 2 horas de incubación a 37 °C y un 5% de CO₂, se aspiró el medio y las células se lisaron con un tampón que contenía Tris 25 mM, EDTA 3 mM, EGTA 3 mM, fluoruro de sodio 50 mM, ortovanadato de sodio 2 mM, sacarosa 0.27 M, β-glicerofosfato 10 mM, pirofosfato de sodio 5 mM, 0.5% de Triton X-100 y comprimidos de cóctel inhibidor de proteasas completo (Roche N.º 04 693 116 001, se utilizó 1 comprimido por 50 mL de tampón de lisis).

15 Después de 20 minutos, los lisados celulares se transfirieron a placas de ELISA (Greiner N.º 781077) que se habían prerrecubierto con un anticuerpo anti-(AKT total) en tampón PBS y se bloqueó la unión no específica con un 1% de BSA en PBS que contenía un 0.05% de Tween 20. Las placas se incubaron durante toda la noche a 4 °C. El día siguiente las placas se lavaron con tampón PBS que contenía un 0.05% de Tween 20 y se incubaron adicionalmente con un anticuerpo monoclonal anti-(fosfo AKT T308) durante 2 h. Las placas se volvieron a lavar como anteriormente antes de la adición de un anticuerpo secundario de caballo anti-ratón conjugado con HRP. Después de una incubación de 2 h a t.a., las placas se lavaron y se añadió a cada pocillo una solución de trabajo de sustrato QuantaBlu (Thermo Scientific N.º 15169, preparada de acuerdo con las instrucciones del proveedor). El producto fluorescente desarrollado se paró después de 60 minutos mediante la adición de la solución de parada a los pocillos. Las placas se leyeron utilizando un lector de placas Safire de Tecan utilizando longitudes de onda de excitación de 325 nm y de emisión de 420 nm, respectivamente. Excepto cuando se especifique, en este ensayo ELISA se utilizaron los reactivos contenidos en el kit para ELISA de tipo sándwich Path Scan Phospho AKT (Thr308) de Cell Signalling (N.º 7144).

Ensayo d): Potencia celular de mTOR

Fundamento:

30 Este ensayo se utilizó para medir la inhibición de mTOR en células. El objetivo del ensayo del mecanismo de acción con células fosfo-AKT que utiliza Acumen Explorer es identificar inhibidores de PI3Kα o mTOR-Rictor (compañero de mTOR insensible a rapamicina). Esto se mide mediante cualquier descenso en la fosforilación de la proteína Akt en Ser473 (AKT se encuentra después de PI3Kα en la ruta de transducción de señales) en las células MDA-MB-468 tras el tratamiento con el compuesto.

Detalles del método:

35 Se sembraron células MDA-MB-468 (adenocarcinoma de mama humano N.º ATCC HTB 132) en una cantidad de 1500 células/pocillo en 40 μL de DMEM que contenía un 10% de FBS y un 1% de glutamina en placas Greiner negras de 384 pocillos de fondo plano. Las placas celulares se incubaron durante 18 horas en un incubador a 37 °C antes de la dosificación con compuestos de Fórmula (I) en DMSO al 100% utilizando dispensación acústica. Los compuestos se dosificaron en un intervalo de concentración de 12 puntos en un mapa de placas aleatorizado. Se generaron pocillos de control mediante la dosificación con DMSO al 100% (señal máxima) o adición de un compuesto de referencia (un inhibidor de PI3K-b) que eliminó completamente la señal de pAKT (control mínimo). A continuación, se estudiaron los compuestos mediante uno de los dos protocolos de ensayo A o B:

Protocolo A:

45 Las placas se incubaron a 37 °C durante 2 h; a continuación, las células se fijaron mediante la adición de 10 μL de una solución de formaldehído al 3.7%. Después de 30 minutos, las placas se lavaron con PBS utilizando un equipo para lavar placas PW384 de Tecan. Los pocillos se bloquearon y las células se permeabilizaron con la adición de 40 μL de PBS que contenía un 0.5% de Tween20 y un 1% de Marvel™ (leche en polvo seca) y se incubaron durante 60 minutos a t.a. Las placas se lavaron con PBS que contenía un 0.5% (v/v) de Tween20 y se añadieron 20 μL de anticuerpo de conejo anti-(fosfo AKT Ser473) (Cell Signalling Technologies, N.º 3787) en el mismo PBS-Tween + un 1% Marvel™ y se incubaron durante toda la noche a 4 °C.

50 Las placas se lavaron 3 veces con PBS + un 0.05% de Tween20 utilizando un PW384 de Tecan. Se añadieron 20 μL del anticuerpo secundario anti-conejo con Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, N.º A11008) diluido en PBS + un 0.05% de Tween20 que contenía un 1% de Marvel™ a cada pocillo y se incubaron durante 1 h a t.a. Las placas se lavaron tres veces como anteriormente, a continuación se añadieron 20 μL de PBS a cada pocillo y las placas se llevaron con un sellador de placas negro.

Las placas se leyeron en un lector de placas Acumen tan pronto como fue posible, midiendo la fluorescencia verde después de la excitación con láser a 488 nm. Utilizando este sistema, se generaron los valores de CI_{50} y se determinó la calidad de las placas mediante los pocillos de control. Los compuestos de referencia se procesaron cada vez para monitorizar el rendimiento del ensayo.

5 Protocolo B:

10 A continuación, se incubaron las placas de células durante 2 h a 37 °C antes de fijarlas mediante la adición de 20 μ L de formaldehído al 3.7% en PBS/A (concentración final de un 1.2%), a lo que siguió una incubación a temperatura ambiente de 30 minutos y a continuación, un lavado 2x con 150 μ L de PBS/A utilizando un equipo para lavar placas ELx406 de BioTek. Las células se permeabilizaron y bloquearon con 20 μ L de tampón de ensayo (un 0.1% de Triton X-100 en PBS/A + un 1% BSA) durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación, se lavaron 1x con 50 μ L de PBS/A. Se diluyó el anticuerpo primario monoclonal de conejo para fosfoAKT (Ser473) D9E XP® (N.º 4060, Cell Signaling Technology) 1:200 en tampón de ensayo, se añadieron 20 μ L por pocillo y las placas se incubaron a 4 °C durante toda la noche. Se lavaron las placas 3x con 200 μ L de PBS/T, a continuación se añadieron 20 μ L de una dilución 1:750 en tampón de ensayo del anticuerpo secundario de cabra anti-(IgG de conejo) Alexa Fluor® 488 (N.º A11008, Molecular Probes, Life Technologies) con una dilución 1:5000 de Hoechst 33342 por pocillo. Tras una incubación de 1 h a temperatura ambiente, se lavaron las placas 3x con 200 μ L de PBS/T, y 40 μ L de PBS sin Ca, Mg y Bicarbo de sodio (Gibco N.º 14190-094) por pocillo.

20 Las placas de células teñidas se cubrieron con sellos negros y a continuación, se leyeron en la plataforma de obtención de imágenes Cell Insight (Thermo Scientific), con un objetivo 10x. El canal primario (fluorescencia de azul Hoechst a 405 nm, BGRFR_386_23) se utilizó para enfocar de manera automática y para contar el número de eventos (esto proporcionó información acerca de la citotoxicidad de los compuestos estudiados). El canal secundario (Verde 488nm, BGRFR_485_20) midió la tinción de pAKT. Se analizaron los datos y se calcularon los valores de CI_{50} utilizando el software Screener® de Genedata.

25 La Tabla 2 muestra los resultados de estudiar los Ejemplos en las pruebas a), b), c) y d). Los resultados pueden ser la media geométrica de varias pruebas.

Tabla 2: Datos de potencia para los Ejemplos 1-18 en los Ensayos a)-d)

Ejemplo	Ensayo a) CI_{50} Células ATM (μ M)	Ensayo b) CI_{50} Células ATR (μ M)	Ensayo c) CI_{50} Células PI3K α (μ M)	Ensayo d) CI_{50} Células mTOR (μ M)
1	0.000879	>30	13.4	>30*
2	0.000787	>30	>12	>30*
3	0.000824	>30	11.4	>20 ^s
4	0.00159	>30	4.52	>30 ^s
5	0.000253	17.9	1.24	6.76*
6	0.000398	>20.7	0.184	>3.12 ^s
7	0.000256	>30	0.222	3.19*
8	0.000698		0.661	0.405*
9	<0.000453	>30	5.75	>5.19 ^s
10	0.000686	>30	6.18	3.49*
11	0.00228	>30		23.6 ^s
12	0.000799	>30	2.89	>10*
13	0.00132	>30	22.9	>30*
14	0.00351	>30	>30	>30*
15	0.00214	>30		>0.300*
16	0.00229	>30	9.08	>29.9 ^s

Ejemplo	Ensayo a) CI_{50} Células ATM (μM)	Ensayo b) CI_{50} Células ATR (μM)	Ensayo c) CI_{50} Células PI3K α (μM)	Ensayo d) CI_{50} Células mTOR (μM)
17	0.00461	>30		>10*
18	0.00314	>30	>30	>30 [§]

[§] Resultado obtenido utilizando el Protocolo A del ensayo d)

* Resultado obtenido utilizando el Protocolo B del ensayo d)

La Tabla 3 muestra datos comparativos para ciertos compuestos de los documentos CN102399218A y CN102372711A en las pruebas a), b), c) y d). Los resultados pueden ser la media geométrica de varias pruebas.

5 Tabla 3: Datos de potencia para ciertos compuestos de los documentos CN102399218A y CN102372711A en los Ensayos a)-d)

Compuesto de referencia	Ensayo a) CI_{50} Células ATM (μM)	Ensayo b) CI_{50} Células ATR (μM)	Ensayo c) CI_{50} Células PI3K α (μM)	Ensayo d) CI_{50} Células mTOR (μM)
CN102372711A Compuesto 1	0.125	0.281	0.188	0.237
CN102372711A Compuesto 4	0.0112	0.0686	0.102	0.0729
CN102372711A Compuesto 5	0.0265	0.0644	0.153	0.113
CN102399218A Compuesto 60	1.76	0.419	4.67	2.31
CN102399218A Compuesto 61	3.46	1.48	1.73	0.177
CN102399218A Compuesto 62	0.135	0.0553	0.149	0.0155
CN102399218A Compuesto 64	0.216	0.162	0.247	0.287
CN102399218A Compuesto 94	0.494	0.0129	0.0804	0.0414
CN102399218A Compuesto 114	0.0741	0.0686	0.0131	0.0469

La Tabla 4 muestra los resultados de estudiar el Metabolito A en las pruebas a), b), c) y d). Los resultados pueden ser la media geométrica de varias pruebas.

10

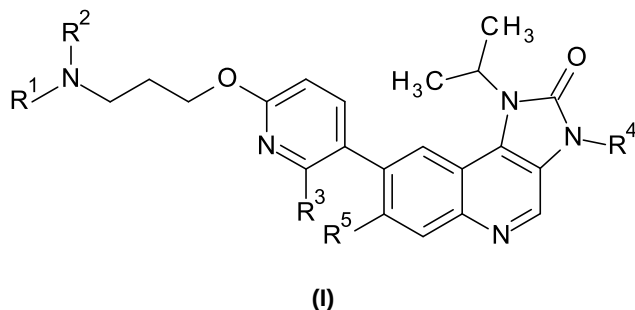
Tabla 4: Datos de potencia para el Metabolito A en los Ensayos a)-d)

Compuesto	Ensayo a) CI_{50} Células ATM (μM)	Ensayo b) CI_{50} Células ATR (μM)	Ensayo c) CI_{50} Células PI3K α (μM)	Ensayo d) CI_{50} Células mTOR (μM)
Metabolito A	0.035	9.41	27.8	>30*

* Resultado obtenido utilizando el Protocolo B del ensayo d)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ es metilo;

R² es hidro o metilo; o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino;

R³ es hidro o fluoro;

- 10 R⁴ es hidro o metilo; y

R⁵ es hidro o fluoro.

2. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde R¹ y R² sean ambos metilo; o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino.

- 15 3. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, tal como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino.

4. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R³ es hidro.

- 20 5. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R⁴ es metilo.

6. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R⁵ es fluoro.

- 25 7. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde:

R¹ es metilo;

R² metilo; o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino;

R³ es hidro o fluoro;

- 30 R⁴ es metilo; y

R⁵ es hidro o fluoro.

8. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona a partir del grupo constituido por:

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

- 35 7-Fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

7-Fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 1-Isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 1-Isopropil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 5 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 8-[2-Fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 10 7-Fluoro-8-[2-fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 7-Fluoro-8-[2-fluoro-6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona; y
 15 7-Fluoro-1-isopropil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-3*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.
9. El compuesto de Fórmula **(I)** tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto es 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
10. El compuesto de Fórmula **(I)** tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto es 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.
- 20 11. El compuesto de Fórmula **(I)** tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.
12. El compuesto de Fórmula **(I)** tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto es 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-isopropil-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
- 25 13. El compuesto de Fórmula **(I)** tal como se reivindica en la reivindicación 1, que es una forma cristalina de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (obtenido utilizando radiación de cobre) con al menos dos picos específicos a 2-theta = 3.7 y 14.8° más o menos 0.2° 2-theta.
- 30 14. El compuesto de Fórmula **(I)** tal como se reivindica en la reivindicación 1, que es una forma cristalina de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (obtenido utilizando radiación de cobre) con al menos dos picos específicos a 2-theta = 3.4 y 11.7° más o menos 0.2° 2-theta.
- 35 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en terapia.
- 40 17. Un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento del cáncer.
18. Un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 17, donde el compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra de manera simultánea, independiente o secuencial con radioterapia.

19. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 17, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra de manera simultánea, independiente o secuencial con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán y bleomicina.
5
20. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 17, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra combinado con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada a partir del grupo constituido por cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, irinotecán, topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina, olaparib, MEDI4736, AZD1775 y AZD6738.
10
21. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, donde dicho cáncer se selecciona a partir del grupo constituido por cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de linfocitos B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico.
15

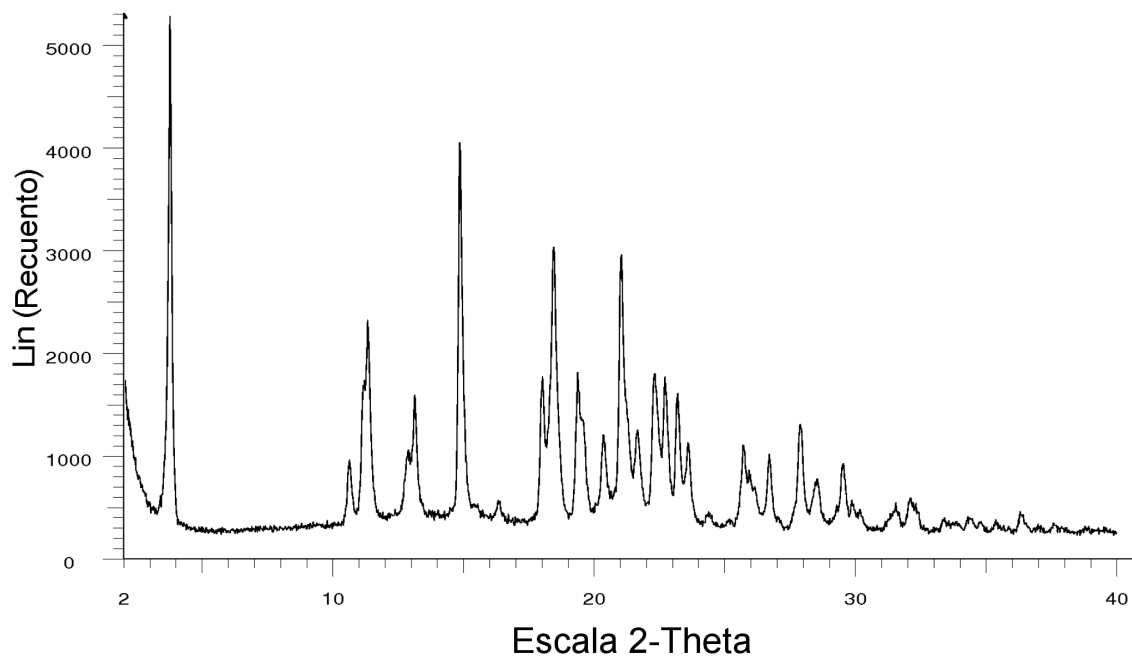


Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

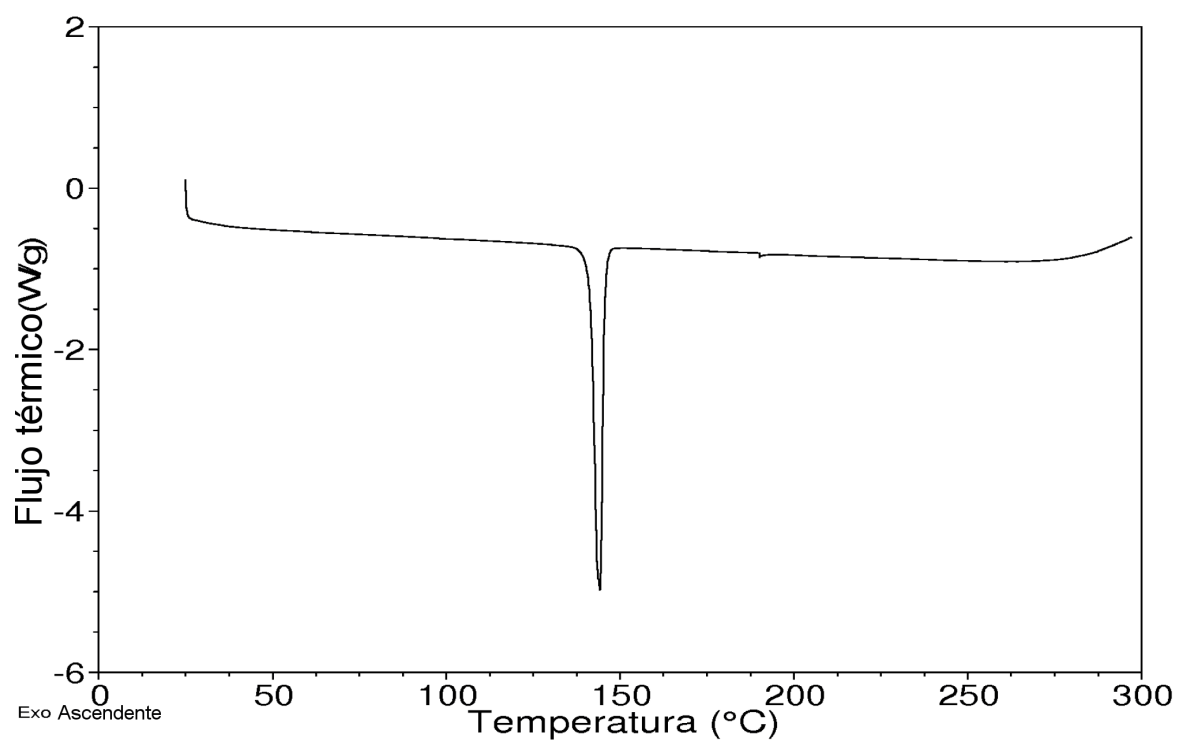


Figura 2: Termograma de DSC de la Forma A de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

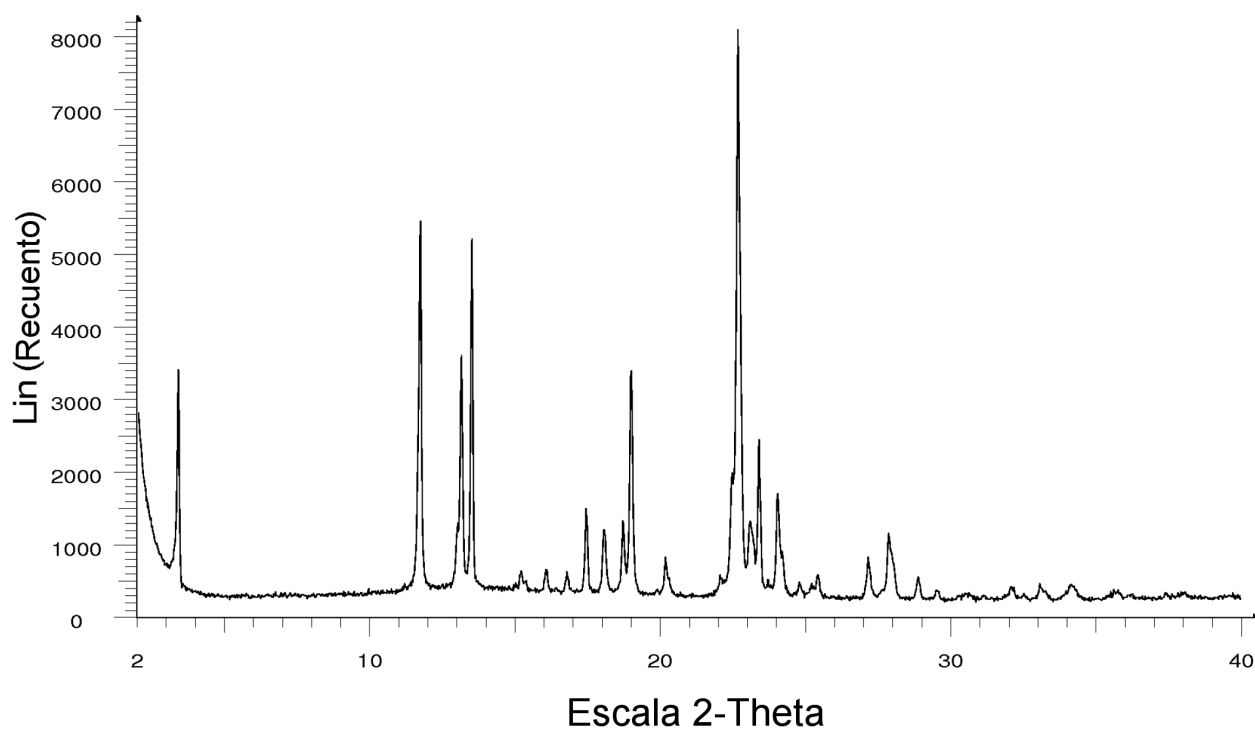


Figura 3: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

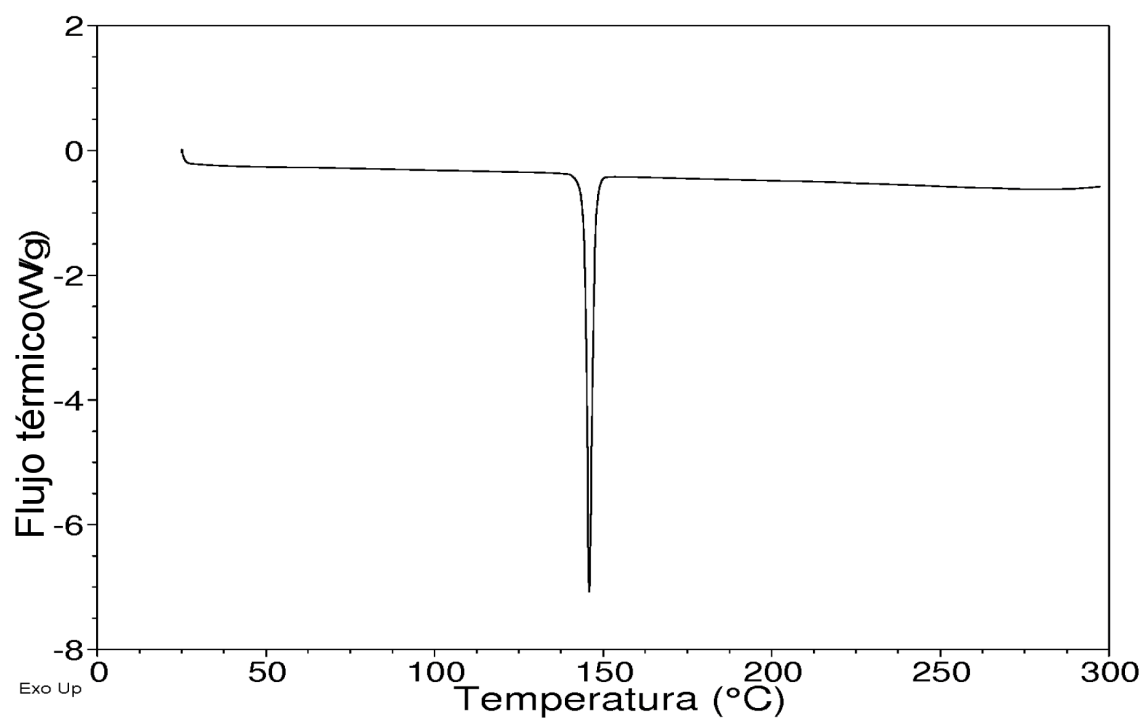


Figura 4: Termograma de DSC de la Forma B de 7-fluoro-1-isopropil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona