

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 390**

51 Int. Cl.:
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05794068 .6**
96 Fecha de presentación: **01.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1789042**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Sistemas cíclicos 1-alcoxi-1H-imidazo y métodos asociados**

30 Prioridad:
02.09.2004 US 606629 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.07.2012

73 Titular/es:
3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY
3M CENTER P.O. BOX 33427
ST. PAUL MN 55133-3427, US

72 Inventor/es:
KREPSKI, Larry R.;
DUFFY, Daniel E.;
GERSTER, John F. y
MOSEMAN, Joan T.

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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

ES 2 384 390 T3

DESCRIPCIÓN

Sistemas cíclicos 1-alcoxi-1*H*-imidazo y métodos asociados.

En los años 50 se desarrolló el sistema de anillo 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina y se sintetizó 1-(6-metoxi-8-quinolinil)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina para su posible uso como agente contra la malaria. Posteriormente, se informó de la síntesis de varias 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinas sustituidas. Por ejemplo, se sintetizó 1-[2-(4-piperidil)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina como un posible agente anticonvulsivo y cardiovascular. También, se ha informado de varias 2-oxoimidazo[4,5-*c*]quinolinas.

Más adelante, se encontró que ciertas 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-aminas y derivados sustituidos en posiciones 1- y 2- de las mismas eran útiles como agentes antivíricos, broncodilatadores e inmunomoduladores. Posteriormente, se sintetizaron ciertos compuestos 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina, quinolin-4-amina, tetrahydroquinolin-4-amina, naftiridin-4-amina, y tetrahidronaftiridin-4-amina, así como ciertos compuestos análogos tiazolo y oxazolo y se encontró que eran útiles como modificadores de la respuesta inmune (IRM), haciéndolos útiles en el tratamiento de diversos trastornos.

Los documentos US 2002/0173654 A1 y US 2004/0023932 A1 describen compuestos imidazonaftiridina y tetrahydroimidazonaftiridina que llevan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo o arilo en la posición 2 del anillo imidazol.

El documento US 2002/0193396 A1 describe compuestos imidazoquinolina y tetrahydroimidazoquinolina que contienen éter y grupo funcional sulfonamida o sulfamida en la posición 1.

El documento US 6.664.260 B2 describe compuestos imidazoquinolina y tetrahydroimidazoquinolina que contienen éter y grupo funcional heterocíclico o heteroarilo en la posición 1.

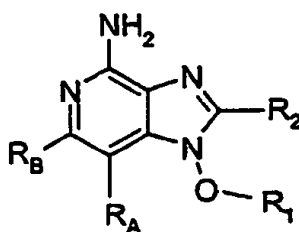
El documento US 6.677.348 B2 describe compuestos imidazoquinolina y tetrahydroimidazoquinolina que contienen éter y grupo funcional arilo o alquenilo en la posición 1.

Los compuestos descritos en los documentos anteriormente mencionados inducen la biosíntesis de citocinas como interferón y factor de necrosis tumoral. Los compuestos muestran propiedades antivíricas y anticancerosas.

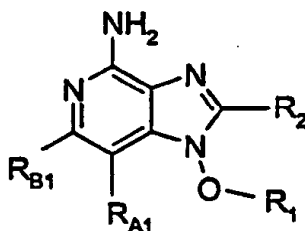
Continúa siendo de interés en ello y una necesidad de compuestos que tengan la capacidad de modular la respuesta inmune, por inducción de biosíntesis de citocina u otros mecanismos.

Sumario de la invención

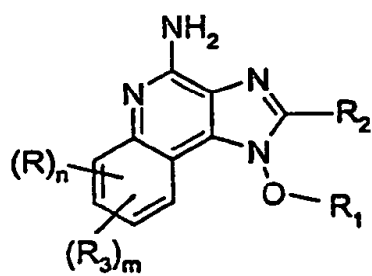
Actualmente se ha encontrado que ciertos sistemas de anillo 1-alcoxi-1*H*-imidazo modulan la biosíntesis de la citocina. En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII:



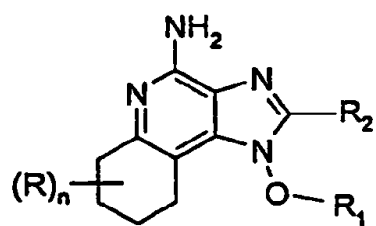
II



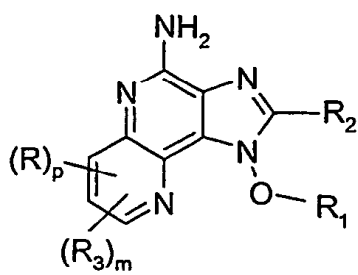
III



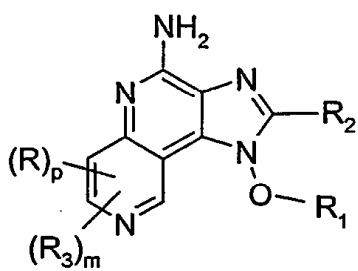
IV



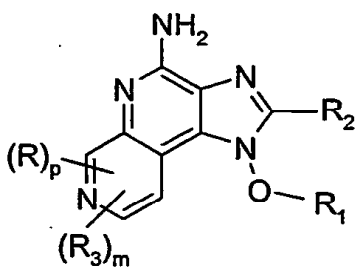
V



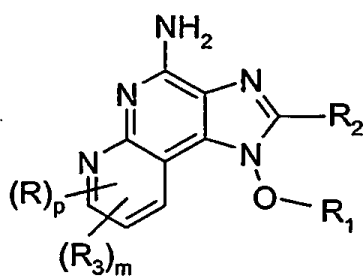
VI



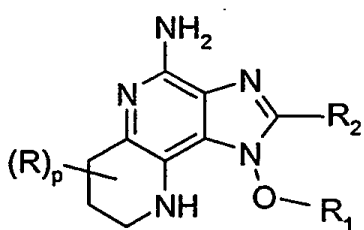
VII



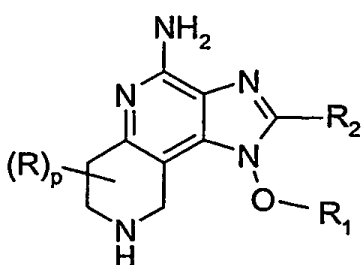
VIII



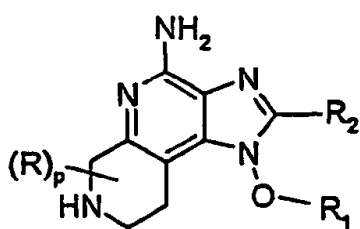
IX



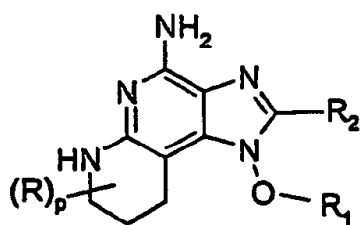
X



XI



XII



XIII

en las que R₁, R₂, R₃, R, R_A, R_B, R_{A1}, R_{B1}, m, n y p, son las definidas anteriormente; y sales de los mismos

farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII son útiles como modificadores de respuesta inmune (IRM) debido a su capacidad para modular la biosíntesis de citocina (por ejemplo, inducir o inhibir la biosíntesis o producción de una o más citocinas) y aparte de eso modulan la respuesta inmune cuando se administra a animales. Los compuestos pueden ser ensayados por los procedimientos de ensayo descritos en la Sección de los Ejemplos. Los compuestos pueden ser ensayados por inducción de la biosíntesis de citocina incubando células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) en un cultivo con el compuesto o los compuestos en un intervalo de concentración de 30 a 0,014 μM y analizar interferón (α) o el factor (α) de necrosis tumoral en el sobrenadante del cultivo. Los compuestos pueden ser ensayados para inhibir la biosíntesis de citocina al incubar una estirpe Raw 264.7 de células macrófagas de ratón en un cultivo con el compuesto o los compuestos en una concentración única de, por ejemplo, 5 μM y analizar el factor (α) de necrosis tumoral en el sobrenadante del cultivo. La capacidad para modular la biosíntesis de citocina, por ejemplo induciendo la biosíntesis de una o más citocinas, hace que los compuestos sean útiles en el tratamiento de diversos estados como las enfermedades víricas y las enfermedades neoplásicas, que son responsables de los cambios en la respuesta inmune.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen compuestos modificadores de la respuesta inmune y compuestos para uso en los procedimientos de inducción de la biosíntesis de citocina en células animales, tratando una enfermedad vírica en un animal, y/o tratando una enfermedad neoplásica en un animal administrando al animal uno o más compuestos de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y/o XIII, y/o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para sintetizar los compuestos de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII y XIII, e intermedios útiles en la síntesis de estos compuestos.

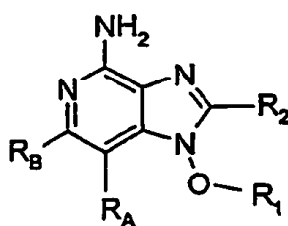
Como aquí se utiliza, “un”, “una”, “el”, “la”, “al menos uno”, “al menos una”, “uno o más”, “una o más” se emplean de forma intercambiable.

La expresión “que comprende” y sus variaciones no tienen un significado limitante en donde estos términos aparezcan en la descripción y en las reivindicaciones.

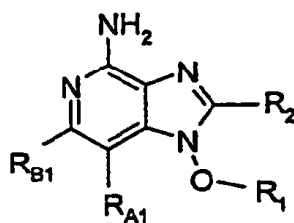
El sumario anterior de la presente invención no pretende describir cada reivindicación descrita o cada implementación de la presente invención. La descripción que sigue ejemplifica más particularmente las realizaciones ilustrativas. Aquí también se proporciona una guía a través de la lista de ejemplos, que pueden usarse en varias combinaciones. En cada ejemplo, la lista citada sirve sólo como un grupo representativo y no debería interpretarse como una lista exclusiva.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas de la invención

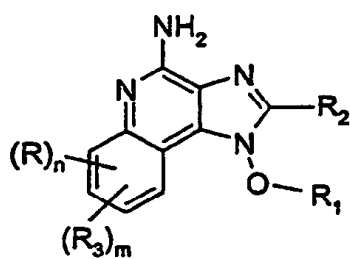
La presente invención proporciona compuestos de las siguientes Fórmulas II a la XIII:



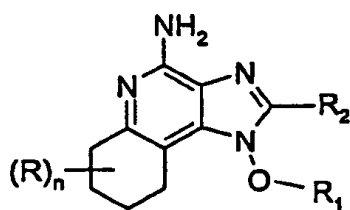
II



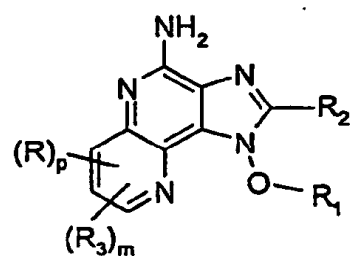
III



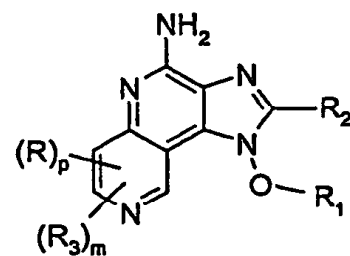
IV



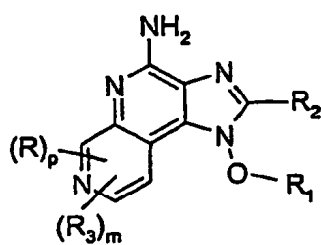
V



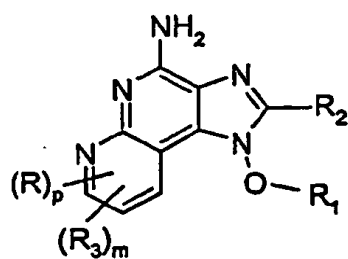
VI



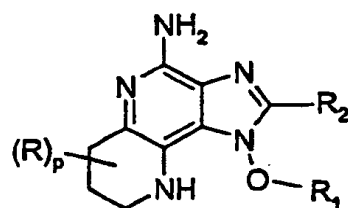
VII



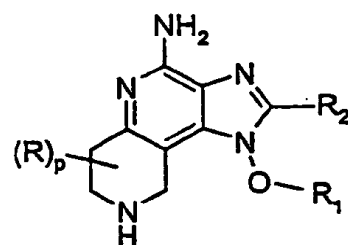
VIII



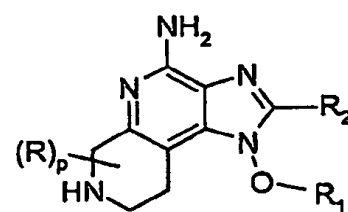
IX



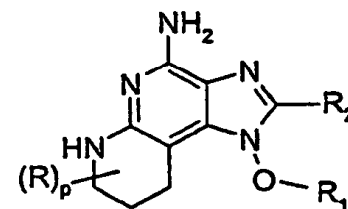
X



XI



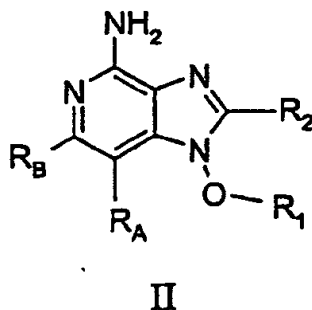
XII



XIII

en las que R_1 , R_2 , R_3 , R , R_A , R_B , R_{A1} , R_{B1} , m , n y p , son las que definen más adelante.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:



en el que:

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- 5 - R₄,
- X-R₅,
- X-N(R₆)-Y-R₄,
- X"-C(R₇)-N(R₉)-R₄,
- X-O-C(R₇)-N(R₆)-R₄,
- 10 -X-S(O)₂-N(R₆)-R₄, y
- X-O-R₄;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo,
- 15 alquenilo,
- arilo,
- heteroarilo,
- heterociclilo,
- alquil-Z-alquilenilo,
- 20 aril-Z-alquilenilo,
- alquenil-Z-alquilenilo, y

alquilo o alquenilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por:

- hidroxi,
- halógeno,
- 25 -N(R₆)₂,
- C(R₇)-N-(R₆)₂,
- S(O)₂-N(R₆)₂,
- N(R₆)-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
- N(R₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀,
- 30 -C(O)-alquilo C₁₋₁₀,

- 5
- C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀,
 - N₃,
 - arilo,
 - heteroarilo,
 - heterociclilo,
 - C(O)-arilo,
 - C(O)-heteroarilo,
 - N(R₆)-C(R₇)-arilo,
 - N(R₆)-S(O)₂-arilo,
- 10
- O-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
 - O-C(R₇)-arilo,
 - O-C(R₇)-N(R₆)-alquilo C₁₋₁₀, y
 - O-C(R₇)-N(R₆)-arilo;

R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:

- 15
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - alquilo,
 - alquenilo,
 - alcoxi,
- 20
- alquiltio, y
 - N(R₁₂)₂;

o si se toman juntos, R_A y R_B forman un benceno condensado o un anillo piridina que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R, o sustituido con un grupo R₃, o sustituido con un grupo R₃ y un grupo R, o sustituido con un grupo R₃ y dos grupos R;

- 25
- o si se toman juntos, R_A y R_B forman un anillo ciclohexeno o de tetrahidropiridina condensado que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R;

R se selecciona del grupo constituido por:

- 30
- halógeno,
 - hidroxi,
 - alquilo,
 - alquenilo,
 - haloalquilo,
 - alcoxi,
 - alquiltio, y
- 35
- N(R₁₂)₂;

R₃ se selecciona del grupo constituido por:

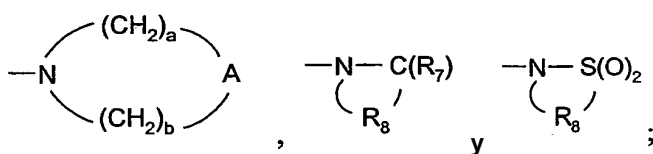
- Z'-R₄' ,
- Z'-X'-R₄' ,

-Z'-X'-Y'-R₄', y

-Z'-X'-R₅';

R₄ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo en los que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino, (arilalquilenil)amino, dialquilamino, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo, con la condición de que cuando R₄ es un grupo alquilo sustituido y el sustituyente contiene un heteroátomo que se une directamente al grupo alquilo entonces el grupo alquilo contiene al menos dos carbonos entre el sustituyente y el átomo de oxígeno al que se une el R₁;

R₅ se selecciona del grupo constituido por:



X es alquilenilo C₂₋₂₀;

X'' es alquilenilo C₁₋₂₀;

Y se selecciona del grupo constituido por -C(R₇)-, -C(R₇)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₆)- y -C(R₇)-N(R₉)-;

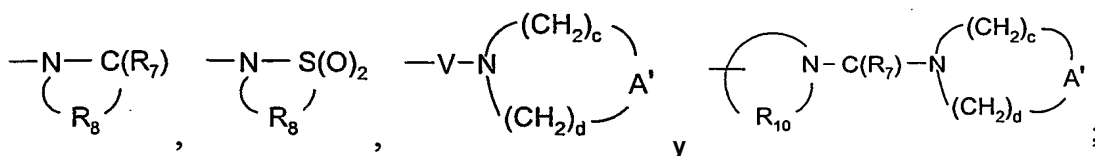
Z se selecciona del grupo constituido por -O- y -S(O)₀₋₂-;

A se selecciona del grupo constituido por -CH(R₆)-, -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)- y -N(X-N(R₆)-Y-R₄)-;

a y b son independientemente números enteros de 1 a 4 con la condición de que cuando A es -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)-, o -N(X-N(R₆)-Y-R₄)- entonces a y b son independientemente números enteros de 2 a 4;

R₄' se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo, y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino, y heterociclilo, oxo;

R₅' se selecciona del grupo constituido por:



X' se selecciona del grupo constituido por grupos alquilenilo, alquilenilo, alquilenilo, arileno, heteroarileno, y heterociclileno en donde los grupos alquilenilo, alquilenilo y alquilenilo pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y' se selecciona del grupo constituido por:

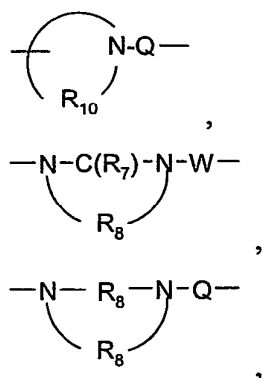
-S(O)₀₋₂,

-S(O)₂-N(R₁₁)-,

-C(R₇)-,

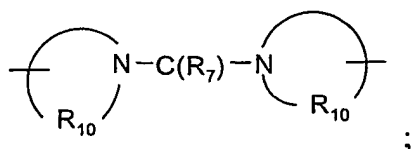
5

-C(R₇)-O-,
 -O-C(R₇)-,
 -O-C(O)-O-,
 -N(R₁₁)-Q-,
 -C(R₇)-N(R₁₁)-,
 -O-C(R₇)-N(R₁₁)-,
 -C(R₇)-N(OR₁₂)-,



10

y



15

Z' es un enlace o -O-;

A' se selecciona del grupo constituido por -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)_{0.2} y -N(R₄')-;

Q se selecciona del grupo constituido por un enlace, -C(R₇)-, -C(R₇)-C(R₇)-, -S(O)₂-, -C(R₇)-N(R₁₁)-W-,
 -S(O)₂-N(R₁₁)-, -C(R₇)-O- y -C(R₇)-N(OR₁₂)-;

V se selecciona del grupo constituido por -C(R₇)-, -O-C(R₇)-, -N(R₁₁)-C(R₇)- y -S(O)₂-;

W se selecciona del grupo constituido por un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-;

c y d son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que c + d sea ≤ 7,

y cuando A' es -O- o -N(R₄')- entonces c y d son independientemente números enteros de 2 a 4;

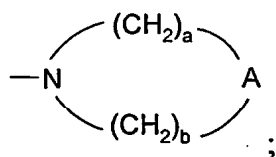
20

R₆ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y arilalquilenilo;

R₇ se selecciona del grupo constituido por =O y =S;

R₈ es alquilenilo C₂₋₇;

R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo; o R₉ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se une el R₉ puede unirse para formar el grupo

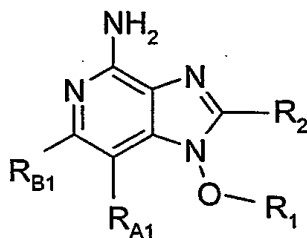


R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

R₁₁ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀-alquilenilo C₂₋₁₀ y arilo-alquilenilo C₁₋₁₀; y

- 5 R₁₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;
o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III:



III

10 en la que:

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- R₄,
- X-R₅,
-X-N(R₆)-Y-R₄,
15 -X''-C(R₇)-N(R₉)-R₄,
-X-O-C(R₇)-N(R₆)-R₄,
-X-S(O)₂-N(R₆)-R₄, y
-X-O-R₄;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- 20 hidrógeno,
alquilo,
alqueno,
arilo,
heteroarilo,
25 heterociclilo,
alquil-Z-alquilenilo,
aril-Z-alquilenilo,
alquenal-Z-alquilenilo, y

alquilo o alqueniilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por:

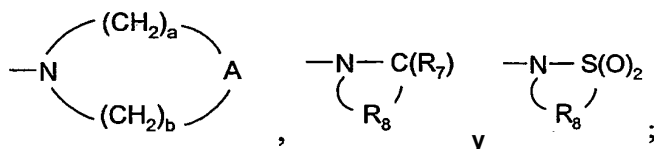
- hidroxi,
- halógeno,
- N(R₆)₂,
- 5 -C(R₇)-N-(R₆)₂,
- S(O)₂-N(R₆)₂,
- N(R₆)-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
- N(R₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀,
- C(O)-alquilo C₁₋₁₀,
- 10 -C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀,
- N₃,
- arilo,
- heteroarilo,
- heterociclilo,
- 15 -C(O)-arilo,
- C(O)-heteroarilo,
- N(R₆)-C(R₇)-arilo,
- N(R₆)-S(O)₂-arilo,
- O-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
- 20 -O-C(R₇)-arilo,
- O-C(R₇)-N(R₆)-alquilo C₁₋₁₀, y
- O-C(R₇)-N(R₆)-arilo;

R_{A1} y R_{B1} se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:

- hidrógeno,
- 25 halógeno,
- alquilo,
- alqueniilo,
- alcoxi,
- alquiltio, y
- 30 -N(R₁₂)₂;

R₄ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo en los que los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxi, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilenilo, amino, alquilamino, (arilalquilenil)amino, dialquilamino, y en el caso de alquilo, alqueniilo, alquinilo y heterociclilo, oxo, con la condición de que cuando R₄ es un grupo alquilo sustituido y el sustituyente contiene un heteroátomo que se une directamente al grupo alquilo entonces el grupo alquilo contiene al menos dos carbonos entre el sustituyente y el átomo de oxígeno al que se une el R₁;

R₅ se selecciona del grupo constituido por:

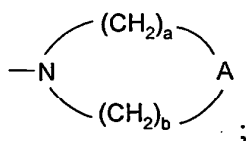


R₆ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y arilalquilenilo;

R₇ se selecciona del grupo constituido por =O y =S;

5 R₈ es alquilenilo C₂₋₇;

R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo; o R₉ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se une el R₉ puede unirse para formar el grupo



R₁₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

10 A se selecciona del grupo constituido por $\text{---CH(R}_6\text{)---}$, ---O--- , $\text{---N(R}_6\text{)---}$, $\text{---N(Y-R}_4\text{)---}$ y $\text{---N(X-N(R}_6\text{)-Y-R}_4\text{)---}$;

X es alquilenilo C₂₋₂₀;

X'' es alquilenilo C₁₋₂₀;

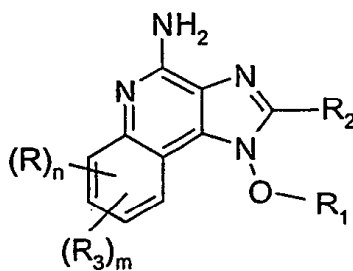
Y se selecciona del grupo constituido por $\text{---C(R}_7\text{)---}$, $\text{---C(R}_7\text{)-O---}$, $\text{---S(O)}_2\text{---}$, $\text{---S(O)}_2\text{---N(R}_6\text{)---}$ y $\text{---C(R}_7\text{)-N(R}_9\text{)---}$;

Z se selecciona del grupo constituido por ---O--- y $\text{---S(O)}_{0-2}\text{---}$; y

15 a y b son independientemente números enteros de 1 a 4 con la condición de que cuando A es ---O--- , $\text{---N(R}_6\text{)---}$, $\text{---N(Y-R}_4\text{)---}$ o $\text{---N(X-N(R}_6\text{)-Y-R}_4\text{)---}$ entonces a y b son independientemente números enteros de 2 a 4;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula IV:



IV

20 en la que:

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- R₄,

- X-R₅,

-X-N(R₆)-Y-R₄,

25 -X''-C(R₇)-N(R₉)-R₄,

-X-O-C(R₇)-N(R₆)-R₄,

-X-S(O)₂-N(R₆)-R₄, y

-X-O-R₄;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

hidrógeno,

5

alquilo,

alquenilo,

arilo,

heteroarilo,

heterociclilo,

10

alquil-Z-alquilenilo,

aril-Z-alquilenilo,

alquenil-Z-alquilenilo, y

alquilo o alquenilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por:

hidroxi,

15

halógeno,

-N(R₆)₂,

-C(R₇)-N-(R₆)₂,

-S(O)₂-N(R₆)₂,

-N(R₆)-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,

20

-N(R₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀,

-C(O)-alquilo C₁₋₁₀,

-C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀,

-N₃,

arilo,

25

heteroarilo,

heterociclilo,

-C(O)-arilo,

-C(O)-heteroarilo,

-N(R₆)-C(R₇)-arilo,

30

-N(R₆)-S(O)₂-arilo,

-O-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,

-O-C(R₇)-arilo,

-O-C(R₇)-N(R₆)-alquilo C₁₋₁₀, y

-O(C(R₇)-N(R₆))-arilo;

35

R se selecciona del grupo constituido por:

halógeno,

5

R_3 se selecciona del grupo constituido por:

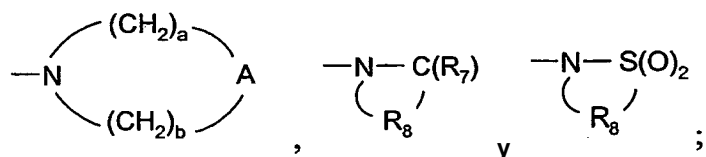
10

n es un número entero de 0 a 4:

m es 0 ó 1, con la condición de que cuando m es 1, n es 0, 1 ó 2;

15

25



X es alquileo C_{2-20} ;

X'' es alquileo C₁₋₂₀:

Y se selecciona del grupo constituido por $-C(R_7)-$, $-C(R_7)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_6)-$ y $-C(R_7)-N(R_9)-$;

30

A se selecciona del grupo constituido por $-\text{CH}(\text{R}_6)-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_6)-$, $-\text{N}(\text{Y}-\text{R}_4)-$ y $-\text{N}(\text{X}-\text{N}(\text{R}_6)-\text{Y}-\text{R}_4)-$;

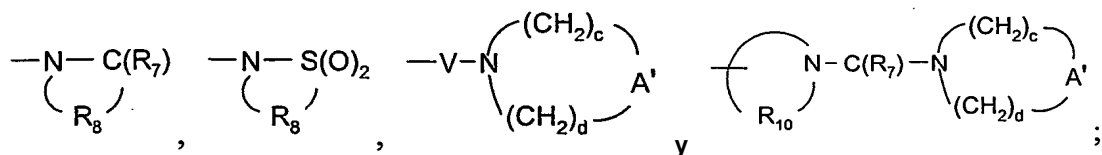
a y b son independientemente números enteros de 1 a 4 con la condición de que cuando A es $-O$ -, $-N(R_6)$ -, $-N(Y-R_4)$ -, o $-N(X-N(R_6)-Y-R_4)$ - entonces a y b son independientemente números enteros de 2 a 4;

35

40

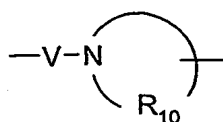
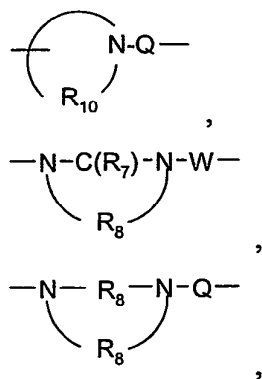
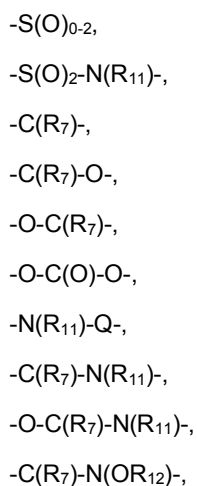
heterociclilo, oxo;

R_5' se selecciona del grupo constituido por:

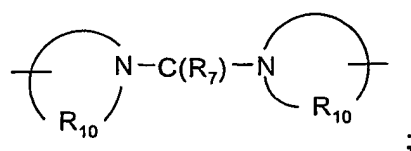


5 y heterociclileno en donde los grupos alquileo, alquilenilo o alquilinilo pueden ser opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y' se selecciona del grupo constituido por:



y



Z' es un enlace o -O-;

A' se selecciona del grupo constituido por $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ y $-\text{N}(\text{R}_4')$;

Q se selecciona del grupo constituido por un enlace, $-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{W}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_{11})-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{O}-$ y $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{OR}_{12})-$;

V se selecciona del grupo constituido por $-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{C}(\text{R}_7)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

5 W se selecciona del grupo constituido por un enlace, $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

c y d son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que $c + d \leq 7$,

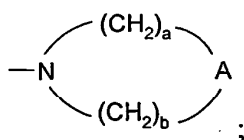
y cuando A' es $-\text{O}-$ o $-\text{N}(\text{R}_4')$ entonces c y d son independientemente números enteros de 2 a 4;

R₆ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y arilalquilenilo;

R₇ se selecciona del grupo constituido por $=\text{O}$ y $=\text{S}$;

10 R₈ es alquilenilo C₂₋₇;

R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo; o R₉ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se une el R₉ puede unirse para formar el grupo



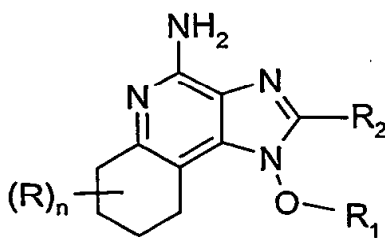
R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈;

15 R₁₁ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilenilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alquilenilo C₂₋₁₀ y arilo-alquilenilo C₁₋₁₀; y

R₁₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula V:



V

20

en la que:

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- R₄,

- X-R₅,

25 -X-N(R₆)-Y-R₄,

-X"-C(R₇)-N(R₉)-R₄,

-X-O-C(R₇)-N(R₆)-R₄,

-X-S(O)₂-N(R₆)-R₄, y

-X-O-R₄;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- 5 hidrógeno,
 alquilo,
 alquenilo,
 arilo,
 heteroarilo,
 heterociclilo,
 alquil-Z-alquilenilo,
 aril-Z-alquilenilo,
10 alquenil-Z-alquilenilo, y
 alquilo o alquenilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por:
- 15 hidroxí,
 halógeno,
 -N(R₆)₂,
 -C(R₇)-N-(R₆)₂,
 -S(O)₂-N(R₆)₂,
 -N(R₆)-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
 -N(R₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀,
 -C(O)-alquilo C₁₋₁₀,
20 -C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀,
 -N₃,
 arilo,
 heteroarilo,
 heterociclilo,
25 -C(O)-arilo,
 -C(O)-heteroarilo,
 -N(R₆)-C(R₇)-arilo,
 -N(R₆)-S(O)₂-arilo,
 -O-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
30 -O-C(R₇)-arilo,
 -O-C(R₇)-N(R₆)-alquilo C₁₋₁₀, y
 -O(C(R₇)-N(R₆))-arilo;

R se selecciona del grupo constituido por:

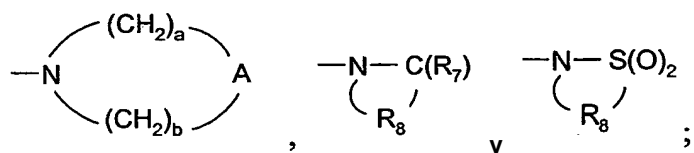
- 35 halógeno,
 hidroxí,
 alquilo,

alquenilo,
haloalquilo,
alcoxi,
alquiltio, y
-N(R₁₂)₂;

n es un número entero de 0 a 4;

R₄ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo en los que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino, (arilalquilenil)amino, dialquilamino, y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo, con la condición de que cuando R₄ es un grupo alquilo sustituido y el sustituyente contiene un heteroátomo que se une directamente al grupo alquilo entonces el grupo alquilo contiene al menos dos carbonos entre el sustituyente y el átomo de oxígeno al que se une el R₁;

R₅ se selecciona del grupo constituido por:

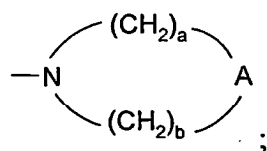


R₆ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y arilalquilenilo;

R₇ se selecciona del grupo constituido por =O y =S;

R₈ es alquileno C₂₋₇;

R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo; o R₉ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se une el R₉ puede unirse para formar el grupo



R₁₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

A se selecciona del grupo constituido por -CH(R₆)-, -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)- y -N(X-N(R₆)-Y-R₄)-;

X es alquileno C₂₋₂₀;

X' es alquileno C₁₋₂₀;

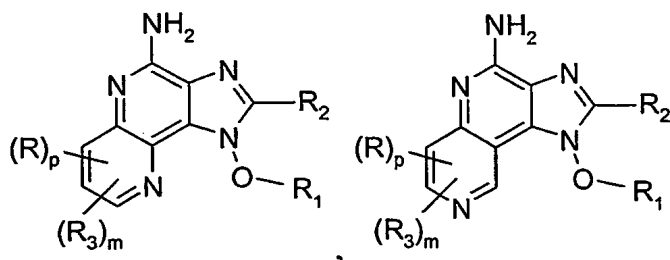
Y se selecciona del grupo constituido por -C(R₇)-, -C(R₇)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₆)- y -C(R₇)-N(R₉)-;

Z se selecciona del grupo constituido por -O- y -S(O)₀₋₂; y

a y b son independientemente números enteros de 1 a 4 con la condición de que cuando A es -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)- o -N(X-N(R₆)-Y-R₄)- entonces a y b son independientemente números enteros de 2 a 4;

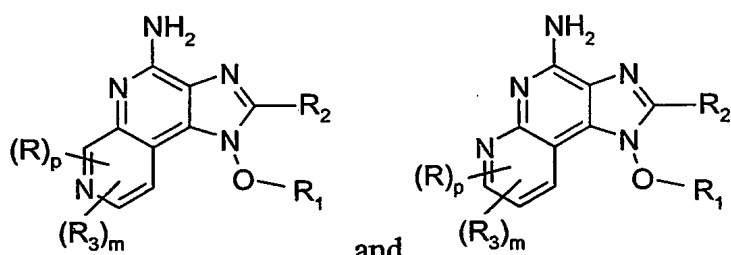
o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas VI, VII, VIII y IX siguientes (preferiblemente, un compuesto de Fórmula VI):



VI

VII



VIII

IX

en las que:

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- R₄,
- X-R₅,
- X-N(R₆)-Y-R₄,
- X"-C(R₇)-N(R₉)-R₄,
- X-O-C(R₇)-N(R₆)-R₄,
- X-S(O)₂-N(R₆)-R₄, y
- X-O-R₄;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo,
- alquenilo,
- arilo,
- heteroarilo,
- heterociclilo,
- alquil-Z-alquilenilo,
- aril-Z-alquilenilo,
- alquenil-Z-alquilenilo, y

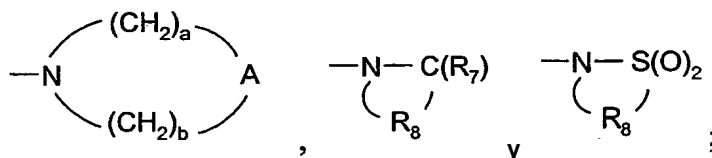
alquilo o alquenilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por:

- hidroxi,
- halógeno,

- 5
- N(R₆)₂,
 - C(R₇)-N-(R₆)₂,
 - S(O)₂-N(R₆)₂,
 - N(R₆)-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
 - N(R₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀,
 - C(O)-alquilo C₁₋₁₀,
 - C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀,
 - N₃,
 - arilo,
- 10
- heteroarilo,
 - heterociclilo,
 - C(O)-arilo,
 - C(O)-heteroarilo,
 - N(R₆)-C(R₇)-arilo,
- 15
- N(R₆)-S(O)₂-arilo,
 - O-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
 - O-C(R₇)-arilo,
 - O-C(R₇)-N(R₆)-alquilo C₁₋₁₀, y
 - O(C(R₇)-N(R₆)-arilo;
- 20
- R se selecciona del grupo constituido por:
- halógeno,
 - hidroxi,
 - alquilo,
 - alquenilo,
- 25
- haloalquilo,
 - alcoxi,
 - alquiltio, y
 - N(R₁₂)₂;
- R₃ se selecciona del grupo constituido por:
- 30
- Z'-R₄' ,
 - Z'-X'-R₄' ,
 - Z'-X'-Y'-R₄' , y
 - Z'-X'-R₅';
- p es un número entero de 0 a 3;
- 35
- m es 0 ó 1, con la condición de que cuando m es 1, p es 0, 1 ó 2;
- R₄ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo en los que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y

heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxi, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino, (arilalquilenil)amino, dialquilamino, y en el caso de alquilo, alquilenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo, con la condición de que cuando R₄ es un grupo alquilo sustituido y el sustituyente contiene un heteroátomo que se une directamente al grupo alquilo entonces el grupo alquilo contiene al menos dos carbonos entre el sustituyente y el átomo de oxígeno al que se une el R₁;

R₅ se selecciona del grupo constituido por:



X es alquilenilo C₂₋₂₀;

X'' es alquilenilo C₁₋₂₀;

Y se selecciona del grupo constituido por -C(R₇)-, -C(R₇)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₆)- y -C(R₇)-N(R₉)-;

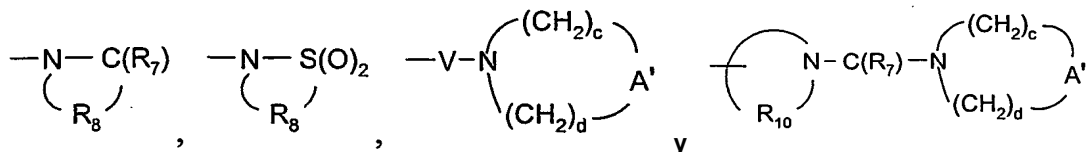
Z se selecciona del grupo constituido por -O- y -S(O)₀₋₂-;

A se selecciona del grupo constituido por -CH(R₆)-, -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)- y -N(X-N(R₆)-Y-R₄)-;

a y b son independientemente números enteros de 1 a 4 con la condición de que cuando A es -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)-, o -N(X-N(R₆)-Y-R₄)- entonces a y b son independientemente números enteros de 2 a 4;

R₄' se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo, y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alquilenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxi, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alquilenilo, alquinilo, y heterociclilo, oxo;

R₅' se selecciona del grupo constituido por:



X' se selecciona del grupo constituido por grupos alquilenilo, alquilenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno, y heterociclileno en donde los grupos alquilenilo, alquilenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y' se selecciona del grupo constituido por:

-S(O)₀₋₂,

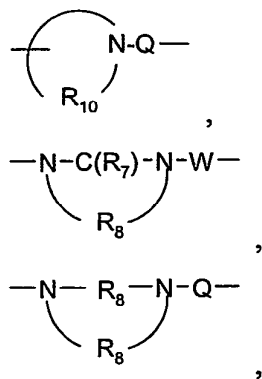
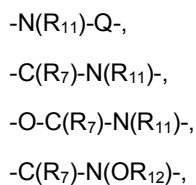
-S(O)₂-N(R₁₁)-,

-C(R₇)-,

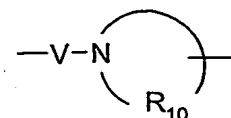
-C(R₇)-O-,

-O-C(R₇)-,

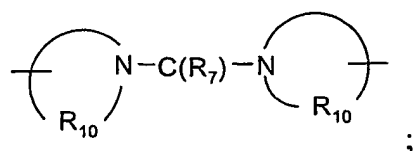
-O-C(O)-O-,



5



y



Z' es un enlace o $-\text{O}-$;

10

A' se selecciona del grupo constituido por $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_{0.2}$ y $-\text{N}(\text{R}_4')$;

Q se selecciona del grupo constituido por un enlace, $-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{W}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_{11})-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{O}-$ y $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{OR}_{12})-$;

V se selecciona del grupo constituido por $-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{C}(\text{R}_7)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

W se selecciona del grupo constituido por un enlace, $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

15

c y d son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que $c + d \leq 7$, y cuando A' es $-\text{O}-$ o $-\text{N}(\text{R}_4')$ entonces c y d son independientemente números enteros de 2 a 4;

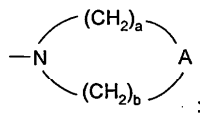
R₆ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y arilalquilenilo;

R₇ se selecciona del grupo constituido por $=\text{O}$ y $=\text{S}$;

R₈ es alquilenilo C₂₋₇;

20

R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo; o R₉ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se une el R₉ puede unirse para formar el grupo



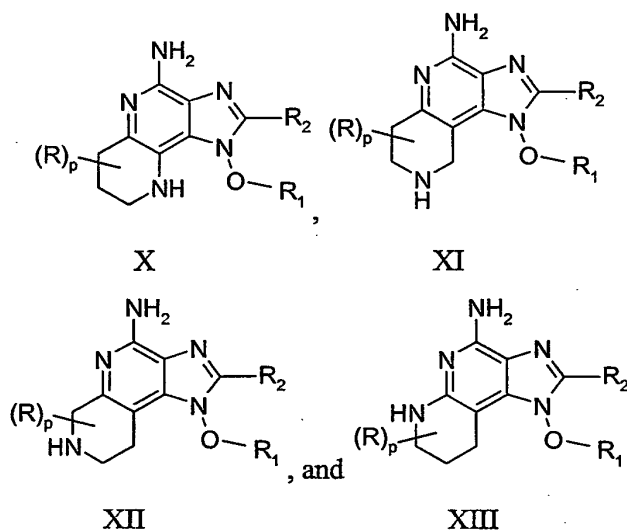
R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈;

R₁₁ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquienilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alquienilo C₂₋₁₀ y arilo-alquienilo C₁₋₁₀; y

R₁₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas X, XI, XII y XIII siguientes:



en donde:

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- 10 - R₄,
- X-R₅,
- X-N(R₆)-Y-R₄,
- X''-C(R₇)-N(R₉)-R₄,
- X-O-C(R₇)-N(R₆)-R₄,
- 15 -X-S(O)₂-N(R₆)-R₄, y
- X-O-R₄;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo,
- 20 alquienilo,
- arilo,
- heteroarilo,
- heterociclilo,
- alquil-Z-alquienilo,
- 25 aril-Z-alquienilo,
- alquenil-Z-alquienilo, y

alquilo o alqueniilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por:

- hidroxi,
- halógeno,
- N(R₆)₂,
- 5 -C(R₇)-N-(R₆)₂,
- S(O)₂-N(R₆)₂,
- N(R₆)-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
- N(R₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀,
- C(O)-alquilo C₁₋₁₀,
- 10 -C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀,
- N₃,
- arilo,
- heteroarilo,
- heterociclilo,
- 15 -C(O)-arilo,
- C(O)-heteroarilo,
- N(R₆)-C(R₇)-arilo,
- N(R₆)-S(O)₂-arilo,
- O-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
- 20 -O-C(R₇)-arilo,
- O-C(R₇)-N(R₆)-alquilo C₁₋₁₀, y
- O-C(R₇)-N(R₆)-arilo;

R se selecciona del grupo constituido por:

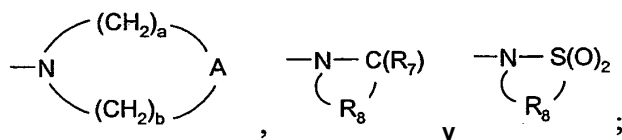
- halógeno,
- 25 hidroxi,
- alquilo,
- alqueniilo,
- haloalquilo,
- alcoxi,
- 30 alquiltio, y
- N(R₁₂)₂;

p es un número entero de 0 a 3;

- R₄ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo en los que los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxi, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilenilo, amino, alquilamino, (arilalquilenil)amino, dialquilamino, y en el caso de alquilo, alqueniilo, alquinilo y heterociclilo, oxo, con la condición de que cuando R₄ es un grupo alquilo sustituido y el sustituyente contiene un heteroátomo que se une directamente al grupo alquilo entonces el
- 35
- 40

grupo alquilo contiene al menos dos carbonos entre el sustituyente y el átomo de oxígeno al que se une el R₁;

R₅ se selecciona del grupo constituido por:

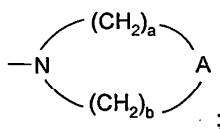


5 R₆ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y arilalquilenilo;

R₇ se selecciona del grupo constituido por =O y =S;

R₈ es alquileo C₂₋₇;

R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo; o R₉ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se une el R₉ puede unirse para formar el grupo



10

R₁₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

A se selecciona del grupo constituido por -CH(R₆)-, -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)- y -N(X-N(R₆)-Y-R₄)-;

X es alquileo C₂₋₂₀;

X'' es alquileo C₁₋₂₀;

15

Y se selecciona del grupo constituido por -C(R₇)-, -C(R₇)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₆)- y -C(R₇)-N(R₉)-;

Z se selecciona del grupo constituido por -O- y -S(O)₀₋₂; y

a y b son independientemente números enteros de 1 a 4 con la condición de que cuando A es -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)- o -N(X-N(R₆)-Y-R₄)- entonces a y b son independientemente números enteros de 2 a 4;

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

20

Para cualquiera de los compuestos presentados aquí, cada una de las siguientes variables (por ejemplo, R, R₁, R₂, R₃, R₄', R_A, R_B, m, n, p, A) en cualquiera de sus realizaciones pueden combinarse con una cualquiera o más de las otras variables en cualquiera de sus realizaciones como se comprendería por un experto en la técnica. Cada una de las combinaciones resultantes de las variables es una realización de la presente invención.

25

Para ciertas realizaciones, cada R_A y R_B se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilenilo, alcoxi, alquiltio y -N(R₁₂)₂; o si se toman juntos, R_A y R_B forman un anillo benceno o piridina condensado que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R, o sustituido con un grupo R₃, o sustituido con un grupo R₃ y un grupo R, o sustituido con un grupo R₃ y dos grupos R, o si se toman juntos R_A y R_B forman un anillo ciclohexeno o tetrahidropiridina condensado que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R.

30

Para ciertas realizaciones, cada R_A y R_B se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilenilo, alcoxi, alquiltio y -N(R₁₂)₂. Para ciertas realizaciones, cada R_A y R_B se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo. Para ciertas realizaciones, cada R_A y R_B es metilo. Para ciertas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo benceno o piridina condensado que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R, o sustituido con un grupo R₃, o sustituido con un grupo R₃ y un grupo R, o sustituido con un grupo R₃ y dos grupos R.

35

Para ciertas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo benceno condensado. Para algunas de estas realizaciones, el anillo benceno condensado esta sin sustituir.

Para ciertas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo piridina condensado. Para algunas de estas realizaciones, el anillo piridina condensado es

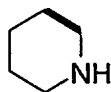


en el que el enlace con trazo más grueso indica la posición por donde el anillo se condensa. Para algunas de estas realizaciones, el anillo piridina condensado no está sustituido.

5 Para ciertas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo ciclohexeno o tetrahidropiridina condensado que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R .

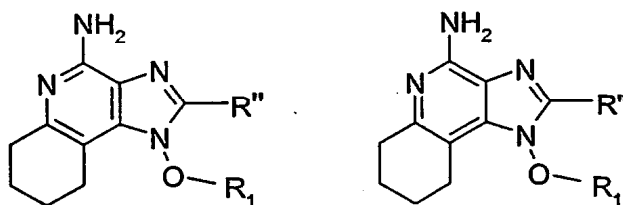
Para ciertas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo ciclohexeno condensado. Para algunas de estas realizaciones, el anillo ciclohexeno condensado esta sin sustituir.

Para ciertas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo tetrahidropiridina condensado. Para algunas de estas realizaciones, el anillo tetrahidropiridina condensado es

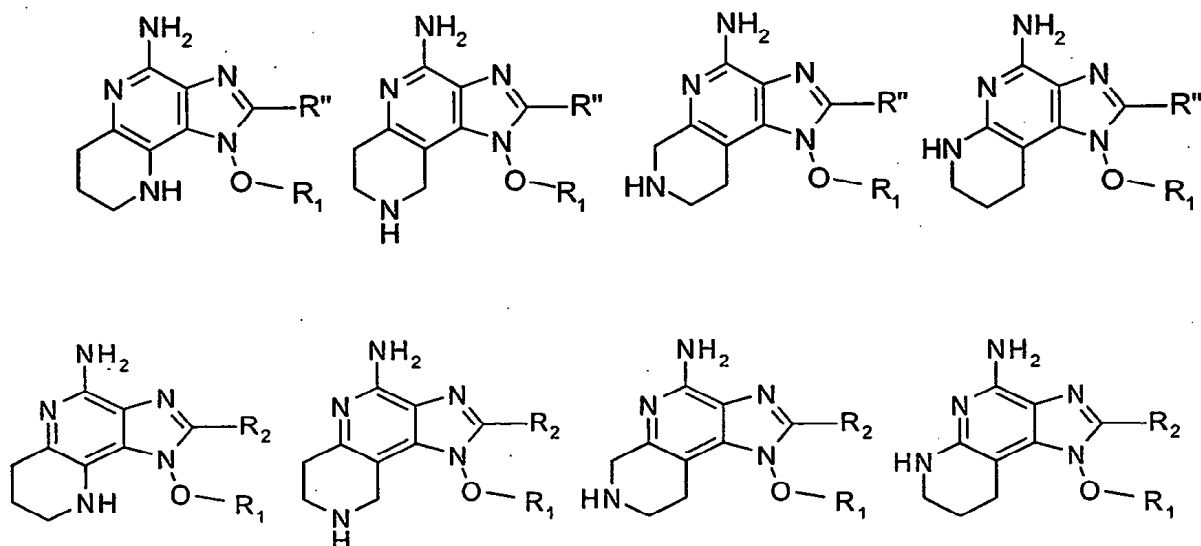


10 en el que el enlace con trazo más grueso indica la posición por donde el anillo se condensa. Para algunas de estas realizaciones, el anillo tetrahidropiridina condensado no está sustituido.

15 Como se usa aquí, el anillo ciclohexeno condensado y el anillo tetrahidropiridina condensado están ambos condensados al sistema anillo de manera que los átomos de carbono insaturados de cada uno de estos anillos son comunes al anillo de piridina. Un anillo ciclohexeno condensado está ilustrado en las siguientes fórmulas:



. Un anillo tetrahidropiridina condensado está ilustrado en las siguientes fórmulas:



20 Para ciertas realizaciones, cada R_{A1} y R_{B1} se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alcoxi, alquiltio y $-N(R_{12})_2$. Para ciertas realizaciones, cada R_{A1} y R_{B1} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo. Para ciertas realizaciones, cada R_A y R_B es metilo.

Para ciertas realizaciones, R se selecciona del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, haloalquilo, alcoxi, alquiltio y $-N(R_{12})_2$.

Para ciertas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo constituido por -R₄, -X-R₅, -X-N(R₆)-Y-R₄, -X"-C(R₇)-N(R₉)-R₄, -X"-C(R₇)-O-N(R₆)-R₄, -X-S(O)₂-N(R₆)-R₄, y -X-O-R₄. Para ciertas realizaciones, R₁ es -R₄, -X-N(R₆)-Y-R₄, o -X"-C(R₇)-N(R₉)-R₄.

Para ciertas realizaciones, R₁ es -R₄. Para algunas de estas realizaciones, R₄ es alquilo, arilo o arilalquilenilo.

- 5 Para ciertas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *ter*-butilo, isobutilo, ciclohexilo, bencilo, fenilo, 3-fenilpropilo, 2-nitrobencilo, 2-fenoxietilo, y (piridin-3-il)metilo. Para algunas de estas realizaciones, R₁ es (y, en consecuencia, también lo es R₄) metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclohexilo, fenilo, 3-fenilpropilo o piridin-3-il)metilo. Para ciertas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo constituido por hidrogeno, metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, isobutilo, bencilo, 2-nitrobencilo y 2-fenoxietilo.

- 10 Para ciertas realizaciones, R₁ es -X-N(R₆)-Y-R₄, o -X"-C(R₇)-N(R₉)-R₄.

Para ciertas realizaciones, R₁ es 3-[(metanosulfonyl)amino]propilo, 3-(acetilamino)propilo, 3-[(isopropilcarbonyl)amino]propilo, 3-[(ciclohexilcarbonyl)amino]propilo, 3-[(morfolin-4-ilcarbonyl)amino]propilo, 3-[(isopropilamino)carbonyl]amino]propilo, 2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo, o carbamoilmetilo.

- 15 Para ciertas realizaciones, R₁ es 3-[(metanosulfonyl)amino]propilo, 3-(acetilamino)propilo, 3-[(isopropilcarbonyl)amino]propilo, 3-[(ciclohexilcarbonyl)amino]propilo, 3-[(morfolin-4-ilcarbonyl)amino]propilo, 3-[(isopropilamino)carbonyl]amino]propilo, o 2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo.

- 20 Para ciertas realizaciones, R₁ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ciclohexilo, bencilo, fenilo, 3-fenilpropilo, (piridin-3-il)metilo, 3-[(metanosulfonyl)amino]propilo, 3-(acetilamino)propilo, 3-[(isopropilcarbonyl)amino]propilo, 3-[(ciclohexilcarbonyl)amino]propilo, 3-[(morfolin-4-ilcarbonyl)amino]propilo, 3-[(isopropilamino)carbonyl]amino]propilo, o 2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo.

- 25 Para ciertas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquil-Z-alquilenilo, aril-Z-alquilenilo, alquenoil-Z-alquilenilo, y alquilo o alqueno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por: hidroxilo, halógeno, -N(R₆)₂, -C(R₇)-N(R₆)₂, -S(O)₂-N(R₆)₂, -N(R₆)-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀, -N(R₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀, -C(O)-alquilo C₁₋₁₀, -C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀, -N₃, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -N(R₆)-C(R₇)-arilo, -N(R₆)-S(O)₂-arilo, -O-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀, -O-C(R₇)-arilo, -O-C(R₇)-N(R₆)-alquilo C₁₋₁₀, y -O-C(R₇)-N(R₆)-arilo.

Para ciertas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilenilo, heterociclilo, arilalquilenilo, y arilo. Para ciertas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, y alcoxialquilenilo.

- 30 Para ciertas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, isopropenilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-1-metiletilo, 3-hidroxipropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo y fenilo. Para ciertas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo. Para ciertas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, etoximetilo, hidroximetilo, y fenilo.

Para ciertas realizaciones, R₂ es hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, isopropilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, isopropenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxil-1-metiletilo, tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo.

- 40 Para ciertas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo constituido por -Z'-R₄', -Z'-X'-R₄', -Z'-X'-Y'-R₄', y -Z'-X'-R₅'. Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-R₄' o -Z'-X'-Y'-R₄'. Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-R₄'. Para ciertas realizaciones, R₃ es fenilo, o piridin-3-ilo.

- 45 Para ciertas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo en los que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterocicilalquilenilo, amino, alquilamino, (arilalquilenil)amino, dialquilamino, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo, con la condición de que cuando R₄ es un grupo alquilo sustituido y el sustituyente contiene un heteroátomo que se une directamente al grupo alquilo entonces el grupo alquilo contiene al menos dos carbonos entre el sustituyente y el átomo de oxígeno al que se une el R₁.

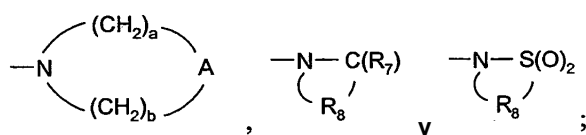
Para ciertas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo en los que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido

por alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino, (arilalquilenil)amino, dialquilamino, y en el caso de alquilo, alquilenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo, con la condición de que cuando R_4 es un grupo alquilo sustituido y el sustituyente contiene un heteroátomo que se une directamente al grupo alquilo entonces el grupo alquilo contiene al menos dos carbonos entre el sustituyente y el átomo de oxígeno al que se une el R_1 .

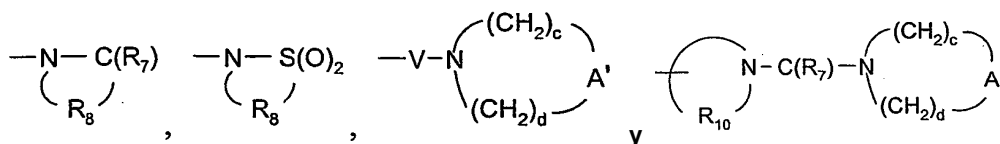
Para ciertas realizaciones, R_4 es alquilo, arilo o arilalquilenilo. Para algunas de estas realizaciones, R_4 es metilo.

Para ciertas realizaciones, R_4' se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquilenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo, y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alquilenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alquilenilo, alquinilo, y heterociclilo, oxo;

Para ciertas realizaciones, R_5 se selecciona del grupo constituido por:



Para ciertas realizaciones, R_5' se selecciona del grupo constituido por:

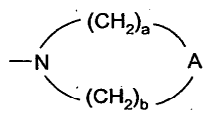


Para ciertas realizaciones, R_6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y arilalquilenilo. Para ciertas realizaciones, R_6 es hidrógeno.

Para ciertas realizaciones, R_7 se selecciona del grupo constituido por =O y =S. Para ciertas realizaciones, R_7 es =O.

Para ciertas realizaciones, R_8 es alquilenilo C_{2-7} ;

Para ciertas realizaciones, R_9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo. Para ciertas realizaciones, R_9 es hidrógeno. Para ciertas realizaciones, R_9 y R_4 junto con el átomo de nitrógeno al que se une el R_9 puede unirse para formar el grupo



Para ciertas realizaciones, A es -O- y a y b son cada una el número entero 2.

Para ciertas realizaciones, R_{10} es alquilenilo C_{3-8} ;

Para ciertas realizaciones, R_{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquilenilo C_{2-10} , alcoxi C_{2-10} -alquilenilo C_{2-10} y arilalquilenilo C_{1-10} .

Para ciertas realizaciones, R_{12} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo.

Para ciertas realizaciones, A se selecciona del grupo constituido por -CH(R_6)-, -O-, -N(R_6)-, -N(Y- R_4)- y -N(X-N(R_6)-Y- R_4)-. Para ciertas realizaciones, A es -O-. Para ciertas realizaciones, A es -O-, -N(R_6)-, -N(Y- R_4)- o -N(X-N(R_6)-Y- R_4)-.

Para ciertas realizaciones, A' se selecciona del grupo constituido por -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂ y -N(R_4')-. Para ciertas realizaciones, A' es -O- o -N(R_4')-.

Para ciertas realizaciones, Q se selecciona del grupo constituido por un enlace, -C(R_7)-, -C(R_7)-C(R_7)-, -S(O)₂-,

$-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{W}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_{11})-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{O}-$ y $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{OR}_{12})-$.

Para ciertas realizaciones, V se selecciona del grupo constituido por $-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{C}(\text{R}_7)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Para ciertas realizaciones, W se selecciona del grupo constituido por un enlace, $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Para ciertas realizaciones, X es alquileo C_{2-20} . Para ciertas realizaciones, X es alquileo C_{2-4} .

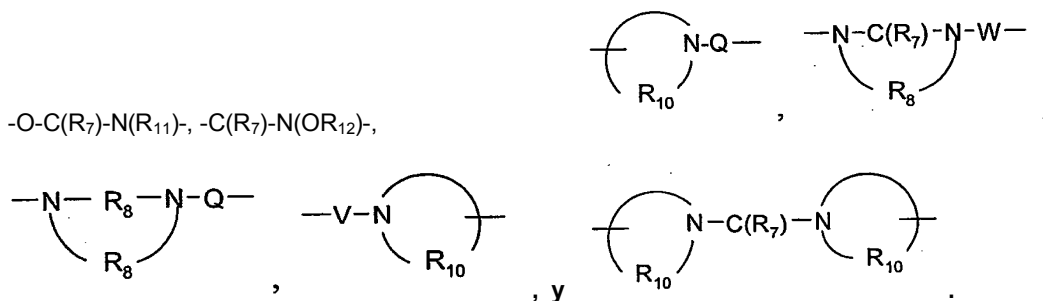
- 5 Para ciertas realizaciones, X' se selecciona del grupo constituido por grupos alquileo, alquilenilo, alquinileno, arileno, heteroarileno, y heterociclileno en donde los grupos alquileo, alquilenilo y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos $-\text{O}-$.

Para ciertas realizaciones, X'' es alquileo C_{1-20} . Para ciertas realizaciones, X'' es alquileo C_{1-4} .

- 10 Para ciertas realizaciones, Y se selecciona del grupo constituido por $-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_6)-$ y $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_9)-$. Para ciertas realizaciones, Y es $-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_9)-$. Para algunas de estas realizaciones, R_7 es $=\text{O}$. Para algunas de estas realizaciones, R_9 es hidrógeno.

Para ciertas realizaciones, Y' se selecciona del grupo constituido por: $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_{11})-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_7)-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{Q}-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_{11})-$,

- 15 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{R}_{11})-$, $-\text{C}(\text{R}_7)-\text{N}(\text{OR}_{12})-$,



Para ciertas realizaciones, Z se selecciona del grupo constituido por $-\text{O}-$ y $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$.

Para ciertas realizaciones, Z' es un enlace o $-\text{O}-$. Para ciertas realizaciones, Z' es un enlace.

- 20 Para ciertas realizaciones, a y b son independientemente números enteros de 1 a 4. Para ciertas realizaciones, cuando A es $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_6)-$, $-\text{N}(\text{Y}-\text{R}_4)-$, o $-\text{N}(\text{X}-\text{N}(\text{R}_6)-\text{Y}-\text{R}_4)-$ entonces a y b son independientemente números enteros de 2 a 4.

- Para ciertas realizaciones, c y d son independientemente números enteros de 1 a 6. Para ciertas realizaciones, $c+d$ es ≤ 7 . Para ciertas realizaciones, A' es $-\text{O}-$ y c y d son independientemente números enteros de 2 a 4. Para ciertas realizaciones, A' es $-\text{N}(\text{R}_4')-$ y c y d son independientemente números enteros de 2 a 4.

- 25 Para ciertas realizaciones, m es 0 ó 1. Para ciertas realizaciones, m es 0. Para ciertas realizaciones, m es 1. Para ciertas realizaciones, cuando m es 1, n es 0, 1 ó 2. Para ciertas realizaciones, cuando m es 1, p es 0, 1 ó 2.

Para ciertas realizaciones, m es 1 y n es 0.

Para ciertas realizaciones, m es 1 y n es 1.

- 30 Para ciertas realizaciones, m es 1 y n es 2.

Para ciertas realizaciones, m es 1 y p es 0.

Para ciertas realizaciones, m es 1 y p es 1.

Para ciertas realizaciones, m es 1 y p es 2.

- 35 Para ciertas realizaciones, n es un número entero de 0 a 4. Para ciertas realizaciones, n es 0. Para ciertas realizaciones, n es 0, 1 ó 2.

Para ciertas realizaciones, p es un número entero de 0 a 3. Para ciertas realizaciones, p es 0. Para ciertas realizaciones, p es 0, 1 ó 2.

Para ciertas realizaciones, m es 0 y n es 0.

Para ciertas realizaciones, m es 0 y p es 0.

Como aquí se utiliza, los términos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo” y el prefijo “alqu” están incluidos en ambos grupos de cadena recta y de cadena ramificada y en grupos cíclicos, por ejemplo cicloalquilo y cicloalquenilo. A menos que se especifique lo contrario, estos grupos contienen de 1 a 20 átomos de carbono, con grupos alquenilo que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, y grupos alquinilo que contienen de 2 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, estos grupos tienen un total de hasta 10 átomos de carbono, de hasta 8 átomos de carbono, de hasta 6 átomos de carbono o de hasta 4 átomos de carbono. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos y tienen, preferiblemente, anillos de 3 a 10 átomos de carbono. Grupos cíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, y bornilo, norbornilo y norbornenilo sin sustituir.

A menos que se especifique lo contrario, “alquileno”, “-alquilen-”, “alquenileno”, “-alquenilen-”, “alquinileno” y “-alquinilen-” son las formas divalentes de los grupos “alquilo”, “alquenilo” y “alquinilo” definidos anteriormente. Los términos “alquileno”, “alquenileno” y “alquinileno” se usan cuando “alquileno”, “alquenileno” y “alquinileno” están respectivamente sustituidos. Por ejemplo, un grupo arilaquileno comprende un resto “alquileno” a la que se une un grupo arilo.

El término “haloalquilo” está incluido en grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos de halógenos, que incluyen grupos perfluorados. Esto también es cierto en otros grupos que incluyen el prefijo “halo-”. Ejemplos de adecuados grupos haloalquilo son clorometilo, trifluorometilo y similares.

El término “arilo” usado aquí incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo e indenilo.

El término “heteroátomo” se refiere a los átomos O, S o N.

El término “heteroarilo” incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, O, S y N). En algunas realizaciones, el término “heteroarilo” incluye un anillo o sistema anillo que contiene 2 a 12 átomos de carbono, 1 a 3 anillos, 1 a 4 heteroátomos, y O, S y/o N como heteroátomos. Grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, tienilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, naftiridinil, isoxazolilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, pirazinilo, 1-oxidopiridilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, y así sucesivamente.

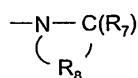
El término “heterocíclico” incluye anillos o sistemas de anillo no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, O, S y N) e incluye todos los derivados totalmente saturados y parcialmente insaturados de los grupos heteroarilo anteriormente mencionados. En algunas realizaciones, el término “heterocíclico” incluye un anillo o sistema de anillo que contiene 2 a 12 átomos de carbono, 1 a 3 anillos, 1 a 4 heteroátomos, y O, S y N como heteroátomos. Grupos heterocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidropiranilo, quinuclidinilo, homopiperidinil(azepanilo), 1,4-oxazepanilo, homopiperizinil(diazepanilo), 1,3-dioxolanilo, aziridinilo, azetidinilo, dihidroisquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin(1*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo, 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo, y similares.

El término “heterocíclico” incluye sistemas de anillo heterocíclico bicíclico y tricíclico. Tales sistemas de anillo incluyen anillos y espiroanillos condensados o formando puentes. Los anillos condensados pueden incluir, además de un anillo saturado o parcialmente saturado, un anillo aromático, por ejemplo, un anillo bencénico. Los espiroanillos incluyen dos anillos unidos por un espiroátomo y tres anillos unidos por dos espiroátomos.

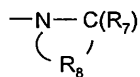
Quando el “heterocicilo” contiene un átomo de nitrógeno, el punto de unión del grupo heterocicilo puede ser el átomo de nitrógeno.

Los términos “arileno”, “heteroarileno” y “heterocicileno” son las formas divalentes de los grupos “arilo”, “heteroarilo” y “heterocicilo” definidos anteriormente. Los términos “arilenilo”, “heteroarilenilo” y “heterocicililenilo” se usan cuando “arileno”, “heteroarileno” y “heterocicileno” están, respectivamente, sustituidos. Por ejemplo, un grupo alquilarilenilo comprende un resto arileno al que se une un grupo alquilo.

Quando un grupo (o sustituyente o variable) está presente más de una vez en cualquier Fórmula descrita aquí, cada grupo (ya sea sustituyente o variable) se selecciona independientemente, si explícitamente se establece o no. Por ejemplo, para la fórmula $-N(R_{12})_2$ cada grupo R_{12} se selecciona de forma independiente. En otro ejemplo, cuando tanto un grupo R_1 como un grupo R_2 contienen un grupo R_6 , cada grupo R_6 se selecciona de forma independiente. En un ejemplo adicional, cuando está presente más de un grupo



(es decir, tanto R_5 como R_5' contienen un grupo



) cada grupo R₈ se selecciona de forma independiente y cada grupo R₇ se selecciona de forma independiente.

La invención incluye los compuestos descritos anteriormente (incluidos los intermedios) en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos los isómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros), sales, solvatos y polimorfos. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la invención incluye, específicamente, cada uno de los enantiómeros de los compuestos así como mezclas racémicas de los enantiómeros. Debería comprenderse que el término “compuesto” incluye cualquiera o todas las formas, si se establece explícitamente o no (aunque a veces, “sales” se establecen explícitamente).

Preparación de los Compuestos

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse por rutas de síntesis que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por procedimientos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.); Alan R. Katritsky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, v. 1-6, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra (1995); Barry M. Trost y Ian Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 1-8, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra (1991); o *Beilstein Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlin, Alemania, que incluye suplementos (también disponible mediante la base de datos Beilstein)).

Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas individuales de reacción, véase la sección EJEMPLOS más adelante. Los expertos en la técnica comprenderán que pueden usarse otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque en los esquemas de reacción se representan y se discuten más adelante materiales de partida y reactivos específicos, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos más adelante pueden modificarse además considerando esta descripción que usa procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

Para aislar compuestos de la invención pueden usarse procedimientos y técnicas convencionales de separación y purificación, así como varias de sus sales farmacéuticamente aceptables e intermedios relacionados con ellas. Tales técnicas pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de columna que usa absorbentes normales como gel de sílice, y cromatografía de capa fina), recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir, líquido-líquido).

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción I en el que R, R₁, R₂ y n son las anteriormente definidas.

En la etapa (1) del Esquema de Reacción I, un 4-cloro-3-nitroquinolina de Fórmula XX es reducido para proporcionar 3-amino-4-cloroquinolina de Fórmula XXI. La reducción puede llevarse a cabo usando un catalizador de hidrogenación heterogénea convencional tal como platino sobre carbón o paladio sobre carbón. Para algunos compuestos de Fórmula XX, por ejemplo, compuestos en los que R es halógeno, se prefiere un catalizador de platino. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente en un aparato Parr en un disolvente adecuado tal como tolueno y/o isopropanol. Muchos compuestos de Fórmula XX se conocen o pueden ser preparados usando procedimientos de síntesis conocidos, véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.689.338; 5.175.296; 5.367.076 y 5.389.640; y los documentos citados en ellos. Se conocen algunos compuestos de Fórmula XXI. Por ejemplo, 3-amino-4-cloroquinolina, 3-amino-4,5-dicloroquinolina y 3-amino-4,7-dihidroquinolina se han preparado por Surrey et al. *Journal of the American Chemical Society*, 73, pág. 2413-2416 (1951).

Otros procesos de reducción pueden usarse para la reducción en la etapa (1). Por ejemplo, una solución acuosa de ditionito de sodio puede añadirse a una solución o suspensión del compuesto de Fórmula XX en un disolvente adecuado tal como etanol o isopropanol. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, a reflujo, o a temperatura ambiente.

En la etapa (2) del Esquema de Reacción I, se hace reaccionar 3-amino-4-cloroquinolina de Fórmula XXI con un haluro de acilo de Fórmula R₂C(O)Cl ó R₂C(O)Br para proporcionar N-(4-cloroquinolin-3il)amida de Fórmula XXII. El haluro de acilo se añade a una solución de un compuesto de Fórmula XXI en un disolvente adecuado tal como diclorometano anhidro opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina. La reacción puede realizarse a temperatura reducida, por ejemplo, 0°C, o a temperatura ambiente. Para compuestos en los que R₂ es hidrógeno, el compuesto de Fórmula XXI puede hacerse reaccionar con un agente de formilación tal como, por ejemplo, acetato

de dietoximetilo. Alternativamente, compuestos en los que R_2 es hidrógeno puede prepararse utilizando amidinas tal como *N'*-(4-cloroquinolin-3-il)-*N,N'*-dimetilimidoformamida.

En la etapa (3) del Esquema de Reacción I, se hace reaccionar *N*-(4-cloroquinolin-3-il)amida de Fórmula XXII con un hidrocloreuro de hidroxilamina de Fórmula $R_1ONH_2 \cdot HCl$ y se cicla para proporcionar 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXIII. Se añade hidrocloreuro de hidroxilamina a una solución de un compuesto de Fórmula XXII en un disolvente alcohólico. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, a reflujo. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XXII y la hidroxilamina se someten a reflujo en etanol. Algunos hidrocloreuros de hidroxilamina de Fórmula $R_1ONH_2 \cdot HCl$ están disponibles comercialmente, otros pueden ser preparados usando procedimientos de síntesis conocidos.

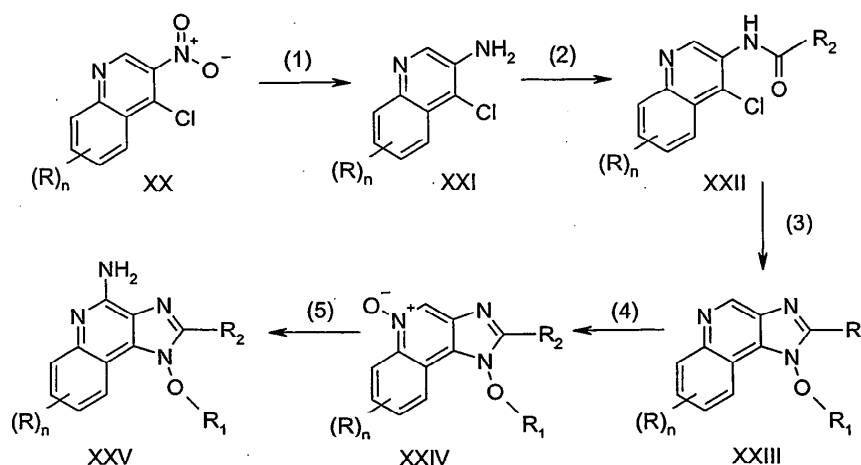
En la etapa (4) del Esquema de Reacción I, se oxida 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXIII para proporcionar un *N*-óxido de Fórmula XXIV que usa un agente oxidante convencional que es capaz de formar *N*-óxidos. La reacción se lleva a cabo tratando una solución de un compuesto de Fórmula XXIII en un disolvente adecuado tal como cloroformo o diclorometano con ácido 3-cloroperoxibenzoico a temperatura ambiente.

En la etapa (5) del Esquema de Reacción I, un *N*-óxido de Fórmula XXIV es aminado para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-4-amina de la Fórmula XXV, que es un subgénero de compuestos de Fórmulas I, II y IV. La etapa (5) puede llevarse a cabo mediante la activación de un *N*-óxido de Fórmula XXIV por transformación a éster y después haciendo reaccionar el éster con un agente aminante. Agentes activadores adecuados incluyen cloruros de alquilo o de arilsulfonilo (por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo y cloruro de *p*-toluenosulfonilo). Agentes aminantes adecuados incluyen amoníaco (por ejemplo, en la forma de hidróxido de amonio) y sales amónicas (por ejemplo, carbonato amónico, bicarbonato amónico y fosfato amónico). La reacción puede llevarse a cabo disolviendo un compuesto de Fórmula XXIV en un disolvente adecuado tal como cloroformo, añadiendo hidróxido amónico a la solución y añadiendo después el cloruro de bencenosulfonilo. El producto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede ser aislado usando procedimientos convencionales.

Alternativamente, la oxidación de la etapa (4) y la aminación de la etapa (5) pueden llevarse a cabo secuencialmente sin aislar el producto de la oxidación para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de la Fórmula XXV. En la etapa (4), después de que la 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXIII se consume por reacción con el ácido 3-cloroperoxibenzoico descrito en la etapa (4), los agentes de aminación y de acilación se añaden a la mezcla de reacción como en la etapa (5). El producto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable pueden ser aislados usando procedimientos convencionales.

Alternativamente, la etapa (5) puede llevarse a cabo por reacción de un *N*-óxido de Fórmula XXIV con isocianato de tricloroacetilo seguido por hidrólisis del intermedio resultante para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXV. La reacción se lleva a cabo convenientemente en dos etapas por (i) añadir isocianato de tricloroacetilo a una solución de *N*-óxido de Fórmula XXIV en un disolvente tal como diclorometano y agitando a temperatura ambiente para proporcionar un intermedio de amida aislable. En la etapa (ii) se trata una solución del intermedio en metanol con una base tal como metóxido de sodio a temperatura ambiente. El producto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable pueden ser aislados usando procedimientos convencionales.

Esquema de Reacción I



Pueden prepararse compuestos de la invención de acuerdo con el Esquema de Reacción II en donde R , R_1 , R_2 y m son como las definidas anteriormente; E es carbono (anillo de imidazoquinolina) o nitrógeno (anillo de

imidazonaftiridina); n es un número entero de 0 a 4 (anillo de imidazoquinolina) o 0 a 3 (anillo de imidazonaftiridina) con la condición de que cuando m es 1, n es 0 ó 1; y D es -Br, -I ó -OCH₂Ph; en donde Ph es fenilo. En la etapa (1) del Esquema de Reacción II, una anilina o aminopiridina de Fórmula XXVI es tratada con el producto de condensación generado a partir de la 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) y ortoformiato de trietilo para proporcionar una imina de Fórmula XXVII. La reacción se lleva a cabo convenientemente añadiendo una solución de una anilina o aminopiridina de Fórmula XXVI a una mezcla calentada de ácido de Meldrum y ortoformiato de trietilo y calentar la reacción a temperatura elevada. Muchas anilinas y aminopiridinas de Fórmula XXVI están disponibles convencionalmente; otros pueden ser preparados por procedimientos de síntesis conocidos. Por ejemplo, las benciloxipiridinas de Fórmula XXVI pueden ser preparadas usando el procedimiento de Holladay et al. *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 8, pág. 2797-2802 (1998).

En la etapa (2) del Esquema de Reacción II, una imina de Fórmula XXVII experimenta termolisis y ciclación para proporcionar [1,5]naftiridin-4-ol o quinolin-4-ol de Fórmula XXVIII. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio tal como un fluido de transferencia de calor DOWTHERM A a una temperatura entre 200 y 250°C.

En la etapa (3) del Esquema de Reacción II, un [1,5]naftiridin-4-ol o un quinolin-4-ol de Fórmula XXVIII es nitrado en condiciones de nitración convencional para proporcionar un 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol o 3-nitroquinolin-4-ol de Fórmula XXIX. La reacción se lleva a cabo convenientemente añadiendo ácido nítrico a un compuesto de Fórmula XXVIII en un disolvente adecuado tal como ácido propiónico y calentando la mezcla a temperatura elevada.

En la etapa (4) del Esquema de Reacción II, un 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol o 3-nitroquinolin-4-ol de Fórmula XXIX es reducido para proporcionar un 3-amino[1,5]naftiridin-4-ol o 3-aminoquinolin-4-ol de Fórmula XXX. La reducción puede llevarse a cabo usando los procedimientos descritos en la etapa (1) del Esquema de Reacción I.

En la etapa (5) del Esquema de Reacción II, un 3-amino[1,5]naftiridin-4-ol o 3-aminoquinolin-4-ol de Fórmula XXX es clorado usando química de cloración convencional para proporcionar un 3-amino-4-cloro[1,5]naftiridina o 3-amino-4-cloroquinolina de Fórmula XXXI. La reacción se lleva a cabo convenientemente tratando un compuesto de Fórmula XXX con oxiclورو de fósforo en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformida (DMF). La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperatura elevada tal como 100°C.

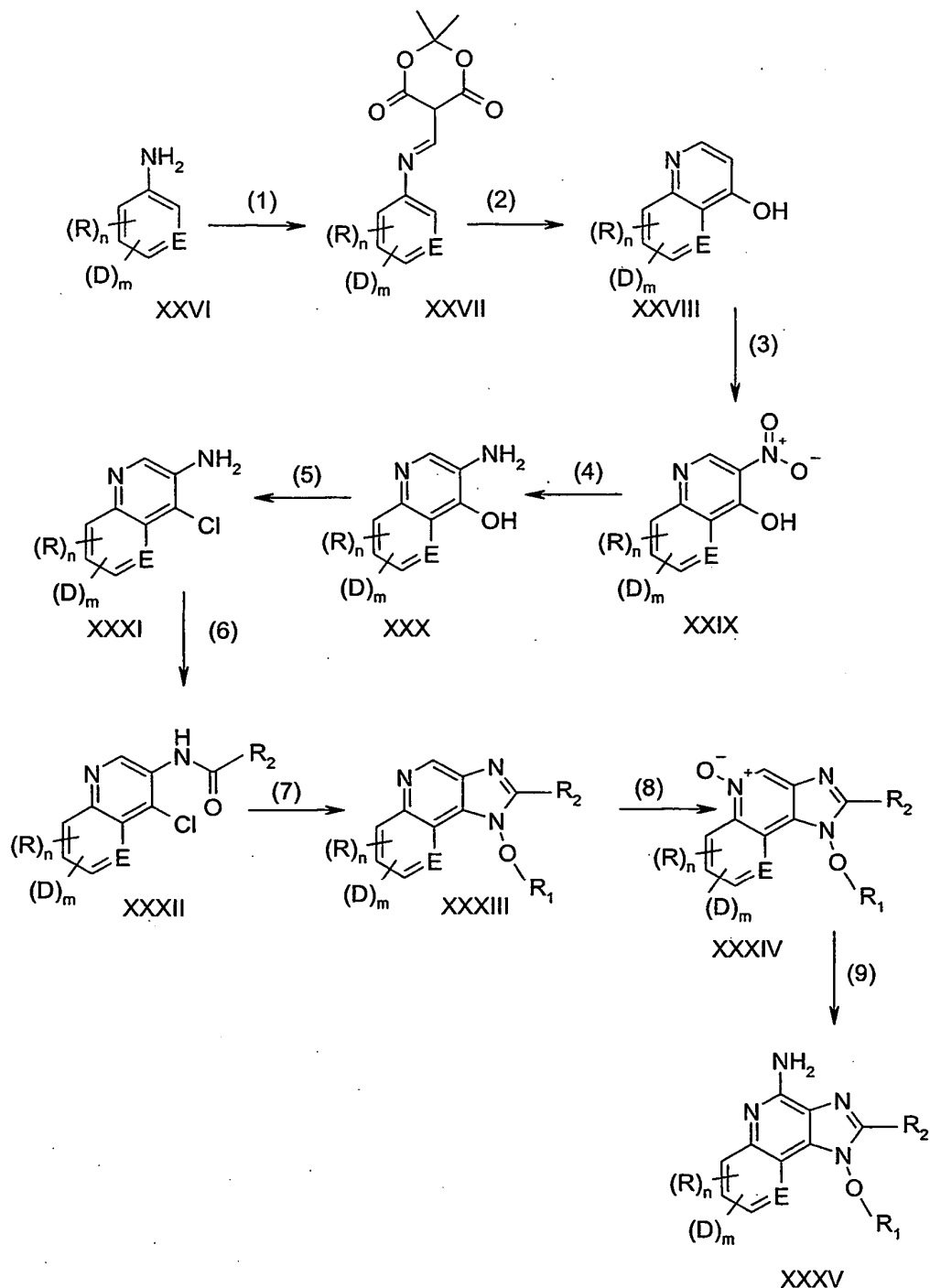
En la etapa (6) del Esquema de Reacción II, un 3-amino-4-cloro[1,5]naftiridina o 3-amino-4-cloroquinolina de Fórmula XXXI se hace reaccionar con un haluro de acilo de Fórmula R₂C(O)Cl ó R₂C(O)Br para proporcionar un *N*-(4-cloro[1,5]naftiridin-3-il)amida o *N*-(4-cloroquinolin-3-il)amida de Fórmula XXXII. La reducción puede llevarse a cabo usando los procedimientos descritos en la etapa (2) del Esquema de Reacción I.

En la etapa (7) del Esquema de Reacción II, un *N*-(4-cloro[1,5]naftiridin-3-il)amida o *N*-(4-cloroquinolin-3-il)amida de Fórmula XXXII se hace reaccionar con un hidrocloruro de hidroxilamina de Fórmula R₁ONH₂·HCl y se cicla para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina o un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXXIII. La reacción puede llevarse a cabo usando los procedimientos descritos en la etapa (3) del Esquema de Reacción I.

En las etapas (8) y (9) del Esquema de Reacción II, un 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXXIII se oxida para proporcionar un *N*-óxido de Fórmula XXXIV y después se amina para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina o una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXXV, que es un subgénero de compuestos de Fórmula II. Las reacciones pueden llevarse a cabo usando los procedimientos descritos en las etapas (4) y (5) del Esquema de Reacción I, y el producto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable pueden aislarse usando procedimientos convencionales.

Para algunas realizaciones, los compuestos en el Esquema de Reacción II pueden elaborarse además usando procedimientos de síntesis conocidos. Por ejemplo, el cloruro de ácido usado en la etapa (6) del Esquema de Reacción II puede contener un grupo protegido hidroxilo o amino. Algunos cloruros de ácido de este tipo, por ejemplo cloruro de acetoxiacetilo, están disponibles comercialmente. Otros pueden ser preparados por procedimientos de síntesis conocidos. El grupo protegido hidroxilo o amino puede ser desprotegido y, además, funcionalizado antes de la etapa (8) del Esquema de Reacción II. Por ejemplo de este tipo de funcionalización de un grupo R₂, véase la patente de EE.UU. n° 5.389.640 (Gerster et al.).

Esquema de Reacción II

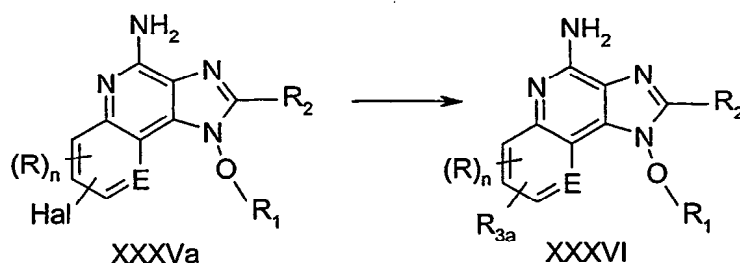


Pueden prepararse compuestos de la invención de acuerdo con el Esquema de Reacción III, en donde R, R₁, R₂ y n son las definidas anteriormente, Hal es Br ó I, y R_{3a} es la definida más delante. La Fórmula XXXV es un subconjunto de Fórmula XXXV donde D es Br ó I. Pueden prepararse compuestos de Fórmula XXXVa de acuerdo con el procedimiento del Esquema de Reacción II. El Esquema de Reacción III puede llevarse a cabo usando reacciones de acoplamiento conocidas catalizadas con paladio tales como acoplamiento Suzuki, acoplamiento Stille, acoplamiento Sonogashira, y la reacción Heck. Por ejemplo, una 1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina o una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina de Fórmula XXXVa experimenta acoplamiento Suzuki con un ácido bórico de Fórmula R_{3a}-B(OH)₂, un anhídrido del mismo, o un éster de ácido bórico de Fórmula R_{3a}-B(O-alquil)₂ para proporcionar un 1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina o un 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina de Fórmula XXXVI, un subgénero de Fórmula II, en donde R_{3a} es -Z'-R₄', -Z'-X'-R₄', -Z'-X'-Y'-R₄' o -Z'-X'-R₅'; -Z' es un enlace;

-X' es alquénico, arileno, heteroarileno o alquénico opcionalmente terminado por arileno o heteroarileno; y R₄', Y' y R₅' son las definidas anteriormente. El acoplamiento se lleva a cabo combinando un compuesto de Fórmula XXXVa con un ácido bórico o un éster o anhídrido del mismo en presencia de acetato de paladio (II), trifenilfosfina, y una base tal como carbonato de sodio en un disolvente adecuado tal como *n*-propanol. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada (por ejemplo, 80-100°C). Numerosos ácidos bóricos de Fórmula R_{3a}-B(OH)₂, anhídridos del mismo, y ésteres del ácido bórico de Fórmula R_{3a}-B(O-alquil)₂ están disponibles comercialmente; otros pueden ser fácilmente preparados usando procedimientos de síntesis conocidos. Véase, por ejemplo, Li, W. et al., *J. Org. Chem.*, 67, 5394-5397 (2002). El producto de Fórmula XXXVI o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser aislada por procedimientos convencionales.

La reacción de Heck puede usarse también en el Esquema de Reacción III para proporcionar compuestos de Fórmula XXXVI, en donde R_{3a} es -Z'-X'-R₄' o -Z'-X'-Y'-R₄'; -Z' es un enlace; -X' es alquénico opcionalmente terminado por arileno o heteroarileno; y R₄' y Y' son las definidas anteriormente. La reacción de Heck se lleva a cabo por acoplamiento de 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXXVa con un compuesto arileno o heteroarileno sustituido con vinilo. Varios compuestos arileno o heteroarileno sustituido con vinilo, tal como 2-vinilpiridina, 3-vinilpiridina y 4-vinilpiridina, están disponibles comercialmente; otros pueden ser preparados por procedimientos conocidos. La reacción se lleva a cabo convenientemente combinando la 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXXVa y el compuesto sustituido con vinilo en presencia de acetato de paladio (II), trifenilfosfina o tri-*orto*-tolilfosfina, y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado como acetonitrilo o tolueno. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada tal como 100-120°C bajo una atmósfera inerte. El producto o sal del mismo farmacéuticamente aceptable pueden ser aislados usando procedimientos convencionales.

Esquema de Reacción III



Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción IV, en donde R_{A1}, R_{B1}, R₁ y R₂ son las definidas anteriormente y PMB es *para*-metoxibencilo. En la etapa (1) del Esquema de Reacción IV, se hace reaccionar 2,4-dicloro-3-nitropiridina de Fórmula XXXVII con un hidrocloreto de hidroxilamina de Fórmula R₁ONH₂·HCl para proporcionar un *N*-(2-cloro-3-nitropiridin-4-il)hidroxilamina de Fórmula XXXVIII. La reacción puede llevarse a cabo combinando la hidroxilamina con un compuesto de Fórmula XXXVII en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente inerte tal como DMF. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada (aproximadamente 80°C). Muchas 2,4-dicloro-3-nitropiridinas de Fórmula XXXVII son conocidas y pueden prepararse fácilmente usando procedimientos de síntesis conocidos (véase, por ejemplo, Dellaria et al., patente de EE.UU. n° 6.525.064 y las referencias citadas en la misma).

En la etapa (2) del Esquema de Reacción IV, una *N*-(2-cloro-3-nitropiridin-4-il)hidroxilamina de Fórmula XXXVIII se hace reaccionar con *bis*-(4-metoxibencil)amina para proporcionar una *N*-{2-[*bis*-(4-metoxibencil)amino]-3-nitropiridin-4-il}hidroxilamina de Fórmula XXXIX. La reacción puede llevarse a cabo añadiendo *bis*-(4-metoxibencil)amina a una solución de un compuesto de Fórmula XXXVIII en un disolvente adecuado como tolueno en presencia de una base como trietilamina. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada (aproximadamente 90°C).

En la etapa (3) del Esquema de Reacción IV, una *N*-{2-[*bis*-(4-metoxibencil)amino]-3-nitropiridin-4-il}hidroxilamina de Fórmula XXXIX se reduce para proporcionar un *N*-{3-amino-2-[*bis*-(4-metoxibencil)amino]piridin-4-il}hidroxilamina de Fórmula XL. La reducción puede llevarse a cabo por tratamiento de un compuesto de Fórmula XXXIX con NiBH₄. El NiBH₄ se genera *in situ* añadiendo borohidruro de sodio a una mezcla de cloruro de níquel (II) heptahidratado y metanol. Una solución de un compuesto de Fórmula XXXIX en un disolvente adecuado tal como metanol:diclorometano 9:2 se añade entonces al catalizador. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente.

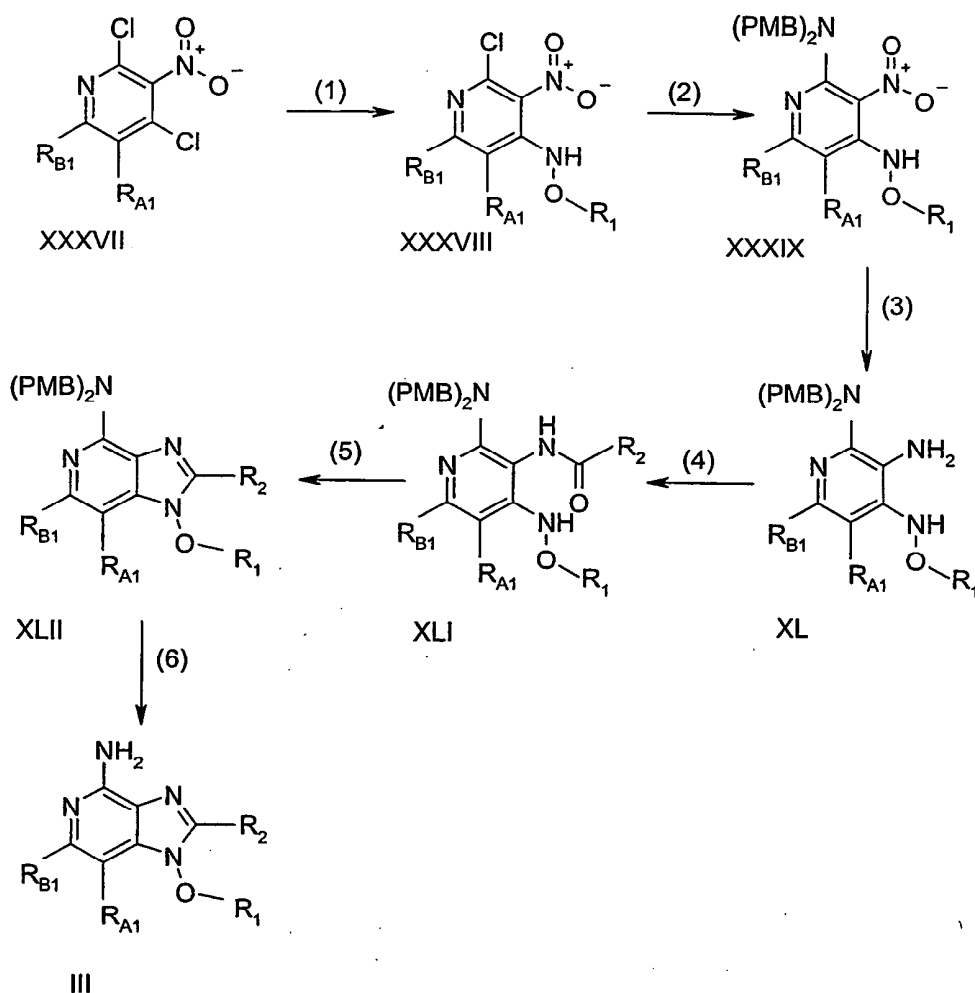
En la etapa (4) del Esquema de Reacción IV, un *N*-{3-amino-2-[*bis*-(4-metoxibencil)amino]piridin-4-il}hidroxilamina de Fórmula XL se hace reaccionar con un haluro de acilo de Fórmula R₂C(O)Cl o R₂C(O)Br para proporcionar un *N*-(piridin-3-il)amida de Fórmula XLI. La reacción puede llevarse a cabo usando el procedimiento descrito en la etapa (2) del Esquema de Reacción I.

En la etapa (5) del Esquema de Reacción IV, un *N*-(piridin-3-il)amida de Fórmula XLI es ciclado para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina de Fórmula XLII. La reacción puede llevarse a cabo calentando una amida de Fórmula XLI

en tolueno en presencia de hidrocloreuro de piridina. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, a reflujo.

En la etapa (6) del Esquema de Reacción IV, los grupos 4-metoxibencilo en 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina de Fórmula XLII se elimina por hidrólisis ácida para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina de Fórmula III. La reacción puede llevarse a cabo por tratamiento de un compuesto de Fórmula XLII con ácido trifluoroacético. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. El producto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede ser aislado usando procedimientos convencionales.

Esquema de Reacción IV



Los compuestos de la invención pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema de Reacción V donde R , R_1 , R_2 y n son las definidas anteriormente; y cada R_a es independientemente alquilo. Las etapas (1) a (4) pueden llevarse a cabo como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.352.784 y los documentos citados en la misma. En la etapa (1) el grupo amino de un compuesto de Fórmula XLIII puede ser acilado para proporcionar un compuesto de Fórmula XLIV. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente por reacción de un compuesto de Fórmula XLIII con un cloruro de alquilmalonilo en presencia de una base como trietilamina en un disolvente adecuado como diclorometano. Ciertos compuestos de Fórmula XLIII están disponibles comercialmente y otros pueden ser preparados como se describe en la patente de EE.UU. n° 5.352.784 y los documentos citados en la misma. Cloruros de alquilmalonilo son conocidos, algunos de los cuales están disponibles comercialmente, y otros pueden elaborarse por procedimientos conocidos.

En la etapa (2) del Esquema de Reacción V, un compuesto de Fórmula XLIV puede ser ciclado para proporcionar un compuesto de Fórmula XLV. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente añadiendo una solución de un compuesto de Fórmula XLIV en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF) a una suspensión de hidruro de sodio (u otra base capaz de eliminar un protón de un metileno de malonilo) en un disolvente adecuado tal como THF. La reacción puede hacerse transcurrir a temperatura elevada, por ejemplo, a temperatura de reflujo.

En la etapa (3) del Esquema de Reacción V, un compuesto de Fórmula XLV puede hidrolizarse y descarboxilarse para proporcionar un compuesto de Fórmula XLVI. La reacción puede llevarse a cabo por procedimientos convencionales, por ejemplo, combinando un compuesto de Fórmula XLV con un ácido, tal como ácido hidrocórico, con calentamiento.

- 5 En la etapa (4) del Esquema de Reacción V, un compuesto de Fórmula XLVI puede ser nitrado para proporcionar un compuesto de Fórmula XLVII. La reacción puede llevarse a cabo en condiciones de nitración convencional, como por calentamiento de un compuesto de Fórmula XLVI en presencia de ácido nítrico, preferiblemente en un disolvente tal como ácido acético.

- 10 En la etapa (5) del Esquema de Reacción V, un compuesto de Fórmula XLVII puede clorarse para proporcionar 2,4-dicloro-3-nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolina de Fórmula XLVIII. La reacción puede llevarse a cabo combinando un compuesto de Fórmula XLVII con un agente clorante convencional (por ejemplo, oxícloruro de fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno, cloruro de oxalilo, o pentacloruro de fósforo), opcionalmente en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) o diclorometano, con calentamiento (por ejemplo, a temperatura de reflujo).

- 15 En la etapa (6) del Esquema de Reacción V, 2,4-dicloro-3-nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolina de Fórmula XLVIII se reduce para proporcionar 3-amino-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahydroquinolina de Fórmula XLIX. La reducción puede llevarse a cabo usando los procedimientos descritos en la etapa (1) del Esquema de Reacción I.

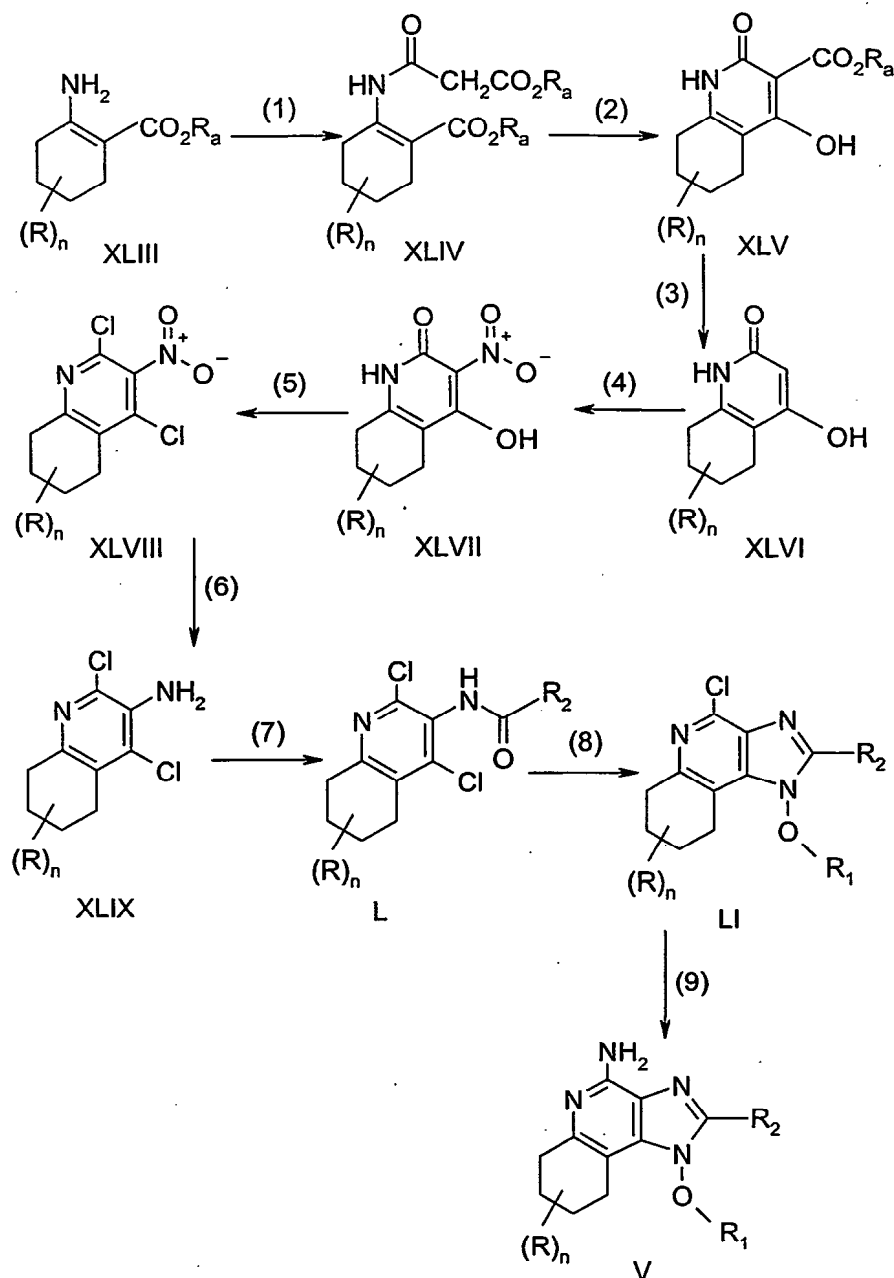
- 20 En la etapa (7) del Esquema de Reacción V, 3-amino-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahydroquinolina de Fórmula XLIX se hace reaccionar con un haluro de acilo de Fórmula $R_2C(O)Cl$ ó $R_2C(O)Br$ para proporcionar una *N*-(4-cloro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)amida de Fórmula L. La reacción puede llevarse a cabo usando el procedimiento descrito en la etapa (2) del Esquema de Reacción I.

En la etapa (8) del Esquema de Reacción V, *N*-(4-cloro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)amida de Fórmula L se hace reaccionar con hidroccloruro de hidroxilamina de Fórmula $R_1ONH_2 \cdot HCl$ y se cicla para proporcionar 4-cloro-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolina de Fórmula LI. La reacción puede llevarse a cabo usando el procedimiento descrito en la etapa (3) del esquema de Reacción I.

- 25 En la etapa (9) del Esquema de Reacción V, 4-cloro-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolina de Fórmula LI es aminada para proporcionar 6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina de Fórmula V. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento (por ejemplo, 125-175°C) un compuesto de Fórmula LI bajo presión en un reactor sellado en presencia de una solución de amoníaco en un alcohol. El producto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede aislarse usando procedimientos convencionales.

30

Esquema de Reacción V



Los compuestos de la invención pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema de Reacción VI en donde R, R_1 , R_2 , D, E, m, y n se han definido anteriormente.

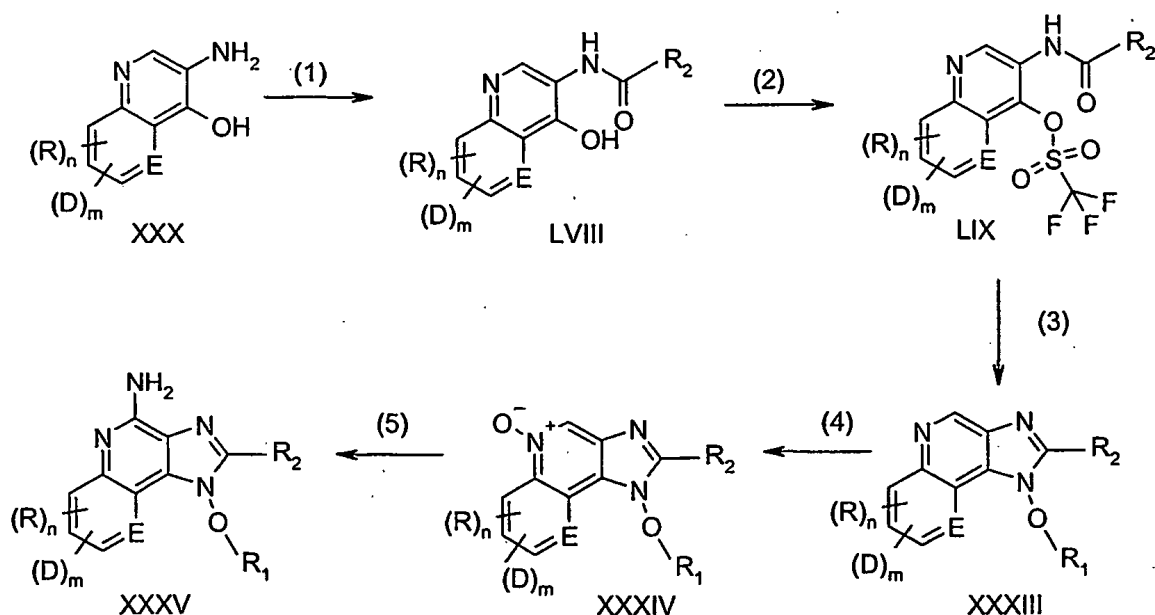
- 5 En la etapa (1) del Esquema de Reacción VI, 3-amino[1,5]naftiridin-4-ol o 3-aminoquinolin-4-ol de Fórmula XXX se hace reaccionar con un haluro de ácido de Fórmula $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ ó $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{Br}$ para proporcionar un N-(4-hidrox[1,5]naftiridin-3-il)amida o N-(4-hidroxiquinolin-3-il)amida de Fórmula LVIII. La reacción puede llevarse a cabo usando el procedimiento descrito en la etapa (2) del esquema de Reacción I.

- 10 En la etapa (2) del Esquema de Reacción VI, un N-(4-hidrox[1,5]naftiridin-3-il)amida o N-(4-hidroxiquinolin-3-il)amida de Fórmula LVIII se hace reaccionar con un agente de triflicación como N-fenil-bis(trifluorometanosulfonamida) para proporcionar trifluorometanosulfonato de [1,5]naftiridin-3-ilo o trifluorometanosulfonato de quinolin-3-ilo de Fórmula LIX. Una mezcla de un compuesto de Fórmula LVIII, el agente de triflicación, una base, como trietilamina y un disolvente inerte, como DMF, se calienta a una elevada temperatura, como 75°C .

En la etapa (3) del Esquema de Reacción VI, se hace reaccionar trifluorometanosulfonato de [1,5]naftiridin-3-ilo o trifluorometanosulfonato de quinolin-3-ilo de Fórmula LIX se hace reaccionar con un hidrocloreto de hidroxilamina de Fórmula $R_1ONH_2 \cdot HCl$ y se cicla para proporcionar 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXXIII. La reacción puede llevarse a cabo usando el procedimiento descrito en la etapa (3) del Esquema de Reacción I.

En las etapas (4) y (5) del Esquema de Reacción VI, se oxida 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXXIII para proporcionar un *N*-óxido de Fórmula XXXIV y después se amina para proporcionar 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXXV, que es un subgénero de compuestos de Fórmulas I y II. Las reacciones pueden llevarse a cabo usando los procedimientos descritos en las etapas (4) y (5) del Esquema de Reacción I, y el producto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede ser aislado usando procedimientos convencionales.

Esquema de Reacción VI



Los compuestos de la invención pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema de Reacción VII, en donde R , R_2 , R_4 , D , E , X , Y , m , y n se han definido anteriormente y Boc es *ter*-butoxicarbonilo.

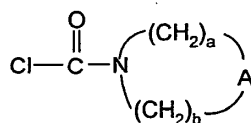
En la etapa (1) del Esquema de Reacción VII, se hace reaccionar *N*-(4-cloro[1,5]naftiridin-3-il)amida o *N*-(4-cloroquinolin-3-il)amida de Fórmula XXXII con una hidroxilamina de Fórmula $Boc-CH_2-X-CH_2-ONH_2$ y se cicla para proporcionar 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula LX. La reacción puede llevarse a cabo usando el procedimiento descrito en la etapa (3) del Esquema de Reacción I. Las hidroxilaminas de Fórmula $Boc-CH_2-X-CH_2-ONH_2$ pueden prepararse por procedimientos convencionales.

En la etapa (2) del Esquema de Reacción VII, el grupo protector *ter*-butoxicarbonilo se elimina en condiciones ácidas para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina o una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula LXI. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula LX puede ser combinado y calentado con una solución de cloruro de hidrógeno en etanol.

En la etapa (3) del Esquema de Reacción VII, una 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina o una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, sustituidas con un grupo amino, de Fórmula LXI se transforman en una 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina o una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituidas de Fórmula LXII usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, una 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina o una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de la Fórmula LXI puede reaccionar con un cloruro de ácido de Fórmula $R_4C(O)Cl$ para proporcionar un compuesto de Fórmula LXII en el que Y es $-C(O)-$. Además, un compuesto de la Fórmula LXI puede reaccionar con cloruro de sulfonilo de la Fórmula $R_4S(O)_2Cl$ o un anhídrido sulfónico de Fórmula $(R_4S(O)_2)_2O$ para proporcionar un compuesto de Fórmula LXII en el que Y es $-S(O)_2-$. Un compuesto de Fórmula LXI puede reaccionar también con un cloroformiato de Fórmula $R_4CO(O)Cl$ para proporcionar un compuesto de Fórmula LXII en el que Y es $-C(O)-$. Comercialmente disponibles están numerosos cloruros de ácido de Fórmula $R_4C(O)Cl$, cloruros de sulfonilo de Fórmula $R_4S(O)_2Cl$, anhídridos sulfónicos de Fórmula $(R_4S(O)_2)_2O$, y cloroformiatos de Fórmula $R_4CO(O)Cl$; otros pueden prepararse fácilmente usando procedimientos de síntesis conocidos. La reacción puede llevarse a cabo de forma conveniente añadiendo el cloruro de ácido de Fórmula $R_4C(O)Cl$, cloroformiato de Fórmula $R_4CO(O)Cl$, cloruro de sulfonilo de Fórmula $R_4S(O)_2Cl$, o anhídrido

sulfónico de Fórmula $(R_4S(O)_2)_2O$ a una solución de un compuesto de Fórmula LXI y una base como trietilamina en un disolvente adecuado como cloroformo, diclorometano o acetonitrilo. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente tal como 0°C .

- 5 Las ureas de Fórmula LXII, en donde Y es $-C(R_7)-N(R_9)-$, en las que R_7 es $=O$, y R_9 es como se ha definido anteriormente, pueden ser preparadas por reacción de un compuesto de Fórmula LXI con isocianatos de Fórmula $R_4N=C=O$. Numerosos isocianatos de Fórmula $R_4N=C=O$ están disponibles comercialmente; otros pueden prepararse fácilmente usando procedimientos de síntesis conocidos. La reacción puede llevarse a cabo de forma conveniente añadiendo el isocianato de Fórmula $R_4N=C=O$ a una solución enfriada de un compuesto de Fórmula LXI en un disolvente adecuado como diclorometano o cloroformo. Opcionalmente, puede añadirse una base como trietilamina. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente tal como 0°C . Alternativamente, un compuesto de Fórmula LXI puede ser tratado con cloruros de carbamoilo de Fórmula $R_4N-(R_9)-C(O)Cl$ o Fórmula



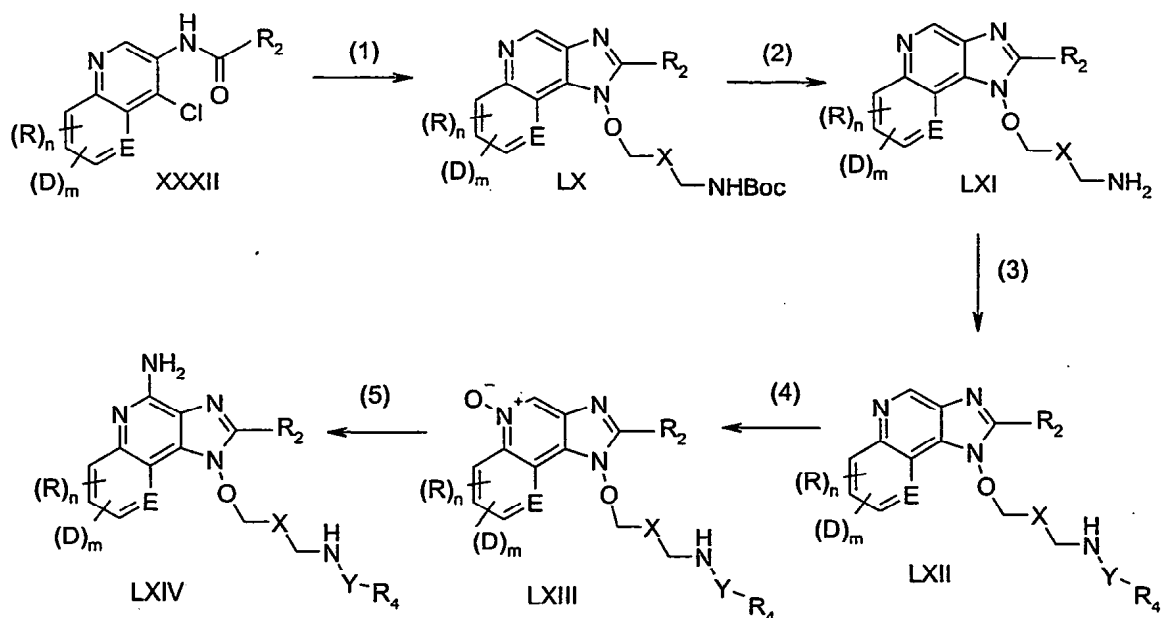
donde A, a y b son como las anteriormente definidas

- 15 Tioureas de la Fórmula LXII, en las que Y es $-C(R_7)-N(R_9)-$, en las que R_7 es $=S$, y R_9 es H, pueden ser preparadas por reacción de un compuesto de Fórmula LXI con tioisocianatos de Fórmula $R_4N=C=S$ usando las condiciones descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de Fórmula LXI con isocianatos.

- 20 Sulfamidas de Fórmula LXII, en las que Y es $-S(O_2)-N(R_6)-$, en las que R_6 es como se ha definido anteriormente, pueden ser preparadas por reacción de un compuesto de Fórmula LXI con cloruro de sulfuro para generar un cloruro de sulfamoilo in situ, y después hacer reaccionar el cloruro de sulfamoilo con una amina de fórmula $HN(R_6)_4$. Alternativamente, sulfamidas de Fórmula LXII pueden ser preparadas por reacción de un compuesto de Fórmula LXI con un cloruro de sulfamoilo de Fórmula $R_4(R_6)N-S(O)_2Cl$ en las condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción de compuestos de Fórmula LXI con cloruros de sulfonilo. Muchas aminas de Fórmula $HN(R_6)_4$ y algunos cloruros de sulfamoilo de Fórmula $R_4(R_6)N-S(O)_2Cl$ están disponibles comercialmente; otros pueden prepararse usando procedimientos de síntesis conocidos.

- 25 En las etapas (4) y (5) del Esquema de Reacción VII, una 1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridina o una 1H-imidazo[4,5-c]-quinolina de Fórmula LXII se oxida para proporcionar un N-óxido de Fórmula LXIII y después se amina para proporcionar una 1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-4-amina o una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina de la Fórmula LXIV. Las reacciones pueden llevarse a cabo usando los procedimientos descritos en las etapas (4) y (5) del Esquema de Reacción I, y el producto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede ser aislado usando procedimientos convencionales.
- 30

Esquema de Reacción VII



También pueden prepararse los compuestos de la invención usando las rutas de síntesis descritas en los EJEMPLOS de más adelante.

5 Composiciones farmacéuticas y actividad biológica

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal de la invención descrita anteriormente en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" significan una cantidad de compuesto o sal suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, como inducción de citocina, inmunomodulación, actividad anticancerosa y/o actividad antivírica. Aunque la cantidad exacta de compuesto activo o sal usada en una composición farmacéutica de la invención variará de acuerdo con factores conocidos por los expertos en la técnica, tal como la naturaleza física y química del compuesto o sal, la naturaleza del excipiente, y el régimen de administración planificado, se advierte de que las composiciones de la invención contendrán suficiente ingrediente activo para proporcionar al sujeto una dosis desde aproximadamente 100 nanogramos por kilogramo (ng/kg) hasta aproximadamente 50 miligramos por kilogramo (mg/kg), preferiblemente desde aproximadamente 10 microgramos por kilogramo (µg/kg) hasta aproximadamente 5 mg/kg, de compuesto o sal. Pueden usarse diversas formas de administración como comprimidos, grageas, cápsulas, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, pomadas, formulaciones en aerosol, parches transdérmicos, parches transmucosales y similares.

Los compuestos o sales de la invención pueden ser administrados como el único agente terapéutico en el régimen de tratamiento, o los compuestos o sales de la invención pueden ser administrados en combinación con otro o con otros agentes activos, incluidos modificadores de respuesta inmune adicionales, antivíricos, antibióticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, oligonucleótidos, etc.

Se ha demostrado que los compuestos o sales de la invención inducen, y ciertos compuestos o sales de la invención pueden inhibir, la producción de ciertas citocinas en experimentos realizados de acuerdo con los ensayos expuestos a continuación. Estos resultados indican que los compuestos o sales son útiles como modificadores de la respuesta inmune que pueden modular la respuesta inmune en numerosas maneras diferentes, haciéndolos útiles en el tratamiento de diversos trastornos.

Las citocinas cuya producción puede ser inducida por la administración de compuestos o sales de la invención incluyen, generalmente, interferón-α (IFN-α) y/o factor-α de necrosis tumoral (TNF-α) así como ciertas interleucinas (IL). Las citocinas cuya biosíntesis puede ser inducida por compuestos o sales de la invención incluyen IFN-α, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12, y otras diversas citocinas. Entre otros efectos, estas y otras citocinas pueden inhibir la producción de virus y el crecimiento de células cancerosas, haciendo los compuestos o sales útiles en el tratamiento de enfermedades víricas y de enfermedades neoplásicas. En consecuencia, la invención proporciona un procedimiento para inducir biosíntesis de citocina en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal o de una composición de la invención, al animal. El animal al que se administra el compuesto o sal o la composición por inducción de biosíntesis de citocina puede tener una enfermedad infrascrita (más adelante),

por ejemplo una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica, y la administración del compuesto o sal puede proporcionar tratamiento terapéutico. Alternativamente, el compuesto o sal puede administrarse al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad de manera que la administración del compuesto o sal pueda proporcionar un tratamiento profiláctico.

5 Además de la capacidad para inducir la producción de citocinas, compuestos o sales de la invención pueden afectar otros aspectos de la innata respuesta inmune. Por ejemplo, puede estimularse la actividad celular asesina natural, un efecto que puede deberse a inducción de citocina. Los compuestos o sales pueden activar también los macrófagos, que alternativamente estimulan la secreción de óxido nítrico y la producción de citocinas adicionales. Además, los compuestos o sales pueden causar la proliferación y diferenciación de B-linfocitos.

10 Los compuestos o sales de la invención pueden tener también un efecto sobre la respuesta inmune adquirida. Por ejemplo, la producción de citocina T auxiliar de tipo 1 (T_H1) IFN- γ puede inducirse indirectamente y la producción de citocinas T auxiliar de tipo 2 (T_H2) IL-4, IL-5 y IL-13 pueden ser inhibidas después de la administración de los compuestos o sales.

15 Otras citocinas cuya producción puede ser inhibida por la administración de compuestos o sales de la invención incluyen factor- α de necrosis cancerosa (TNF- α). Entre otros efectos, la inhibición de la producción de TNF- α puede proporcionar profilaxis o tratamiento terapéutico de enfermedades mediadas con TNF- α en animales, haciendo los compuestos o sales útiles en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades autoinmunes. En consecuencia, la invención proporciona compuestos para uso en un método de inhibir biosíntesis de TNF- α en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal o composición de la invención al animal. El animal al que se administra el compuesto o la sal o la composición para inhibir la biosíntesis de TNF- α puede tener una enfermedad como la infrascrita, por ejemplo una enfermedad autoinmune, y la administración de compuesto o de la sal puede proporcionar un tratamiento terapéutico. Alternativamente, el compuesto o la sal pueden ser administrados al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad de manera que la administración del compuesto o de la sal puede proporcionar un tratamiento profiláctico.

25 Si para la profilaxis o tratamiento terapéutico de una enfermedad, y si para efectuar la inmunidad innata o adquirida, el compuesto o la sal o la composición puede ser administrada sola o en combinación con uno o más componentes activos como en, por ejemplo, un auxiliar de vacuna. Cuando se administra con otros componentes, el compuesto o sal y otro componente o componentes pueden ser administrados separadamente; juntos pero independientemente tal como en una solución; o juntos y asociados entre sí tal como (a) enlazados de forma covalente o (b) asociados de forma no covalente, por ejemplo, en una suspensión coloidal.

Entre las condiciones para las que los compuestos o las sales identificados aquí pueden usarse como tratamiento incluyen, pero no se limitan a:

35 (a) enfermedades víricas como, por ejemplo, enfermedades resultantes de la infección por un adenovirus, un virus herpes (por ejemplo, HSV-I, HSV-II, CMV, o VZV), un pustulovirus (por ejemplo, un ortopustulovirus como viruela o vacuna, o molusco contagioso), un picornavirus (por ejemplo, rinovirus o enterovirus), un ortomixovirus (por ejemplo, el virus de la gripe), un paramixovirus (por ejemplo, el virus paragripal, el virus parotídico, el virus del sarampión y el virus sincitial respiratorio (RSV)), un coronavirus (por ejemplo, el SARS), un papovavirus (por ejemplo, papilomavirus, tal como los que causan verrugas genitales, verrugas comunes o verrugas plantares), un hepadnavirus (por ejemplo, virus de la hepatitis B), un flavivirus (por ejemplo, virus de la hepatitis C o virus del Dengue) o un retrovirus (por ejemplo, un lentivirus tal como HIV);

45 (b) enfermedades bacterianas tales como, por ejemplo, enfermedades resultantes de la infección por bacterias, por ejemplo, del género *Escherichia*, *Enterobacteria*, *Salmonella*, *Estafilococo*, *Siguela*, *Listeria*, *Aerobacteria*, *Helicobacteria*, *Klebsiella*, *Próteo*, *Pseudomonas*, *Streptococo*, *Clamidia*, *Micoplasma*, *Neumococo*, *Neisseria*, *Clostridio*, *Bacilo*, *Corinebacteria*, *Micobacteria*, *Campilobacteria*, *Vibrio*, *Serratia*, *Providencia*, *Cromobacteria*, *Brucela*, *Yersinia*, *Hemófilo* o *Bordetela*;

(c) otras enfermedades infecciosas, como clamidia, enfermedades fúngicas que incluyen pero que no se limitan a candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica, o enfermedades parasitarias que incluyen pero no se limitan a malaria, neumonía por *neumocistis carinii*, leishmaniasis, criptosporidiosis, toxoplasmosis e infección por tripanosoma;

50 (d) enfermedades neoplásicas, como neoplasia intraepitelial, displasia cervical, queratosis actínica, carcinoma celular basal, carcinoma celular escamoso, carcinoma celular renal, sarcoma de Kaposi, melanoma, leucemias que incluyen pero no se limitan a leucemia mielogenosa, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de células B, y tricoleucemia y otros cánceres;

55 (e) enfermedades atópicas mediadas con T_H2 , como dermatitis atópica o eccema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica y síndrome de Ommen;

(f) ciertas enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso diseminado, trombocitemia esencial, esclerosis

múltiple, lupus discoide, alopecia circunscrita; y

(g) enfermedades asociadas con la cicatrización como, por ejemplo, inhibición de formación queloide y otros tipos de heridas (por ejemplo, reforzando la cicatrización de heridas, incluidas las heridas crónicas).

Además, un compuesto o sal de la presente invención puede ser útil como un adyuvante de vacuna para uso junto con cualquier material que aumente cualquier respuesta inmune humoral y/o mediada por células, tal como, por ejemplo, inmunogenes víricos vivos, bacterianos o parasitarios; inmunogenes víricos inactivos, derivados de tumores, protozoarios, derivados de organismos, fúngicos o bacterianos, toxoides; toxinas; autoantígenos; polisacáridos; proteínas; glicoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de ADN; vacunas autólogas; proteínas recombinantes; y similares, para uso junto con, por ejemplo, BCG, cólera, peste, tifoide, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, gripe A, gripe B, paragripal, polio, rabia, sarampión, paperas, rubéola, fiebre amarilla, tétano, difteria, hemófilo de la gripe de tipo b, tuberculosis, vacunas meningocócica y neumocócica, adenovirus, HIV, varicela, citomegalovirus, dengue, leucemia de felino, peste aviar, HSV-1 y HSV-2, peste porcina, encefalitis japonesa, virus sincitial respiratorio, rotavirus, papilomavirus, fiebre amarilla, y enfermedad de Alzheimer.

Compuestos o sales de la presente invención pueden ser particularmente útiles en individuos que han comprometido la función inmune. Por ejemplo, pueden usarse compuestos o sales para el tratamiento de infecciones y tumores oportunistas como que tienen lugar después de la supresión de inmunidad medida con células en, por ejemplo, pacientes con trasplante, pacientes con cáncer y pacientes con HIV.

Así, una o más de las anteriores enfermedades o tipos de enfermedades, por ejemplo, una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica puede ser tratada en un animal que lo necesite (que tenga la enfermedad) administrando al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención.

Una cantidad de un compuesto o sal eficaz para inducir o inhibir la biosíntesis de citocina es una cantidad suficiente para causar uno o más tipos de células, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y células B para producir una cantidad de una o más citocinas tales como, por ejemplo, IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12 que es incrementada (inducida) o disminuida (inhibida) sobre un nivel de fondo de tales citocinas. La cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una dosis desde aproximadamente 100 ng/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente desde aproximadamente 10 μ g/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg. La invención proporciona también un método de tratar una infección vírica en un animal y un método de tratar una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto o de una sal o de una composición de la invención. Una cantidad eficaz para tratar o inhibir una infección vírica es una cantidad que causará una reducción en una o más de las manifestaciones de infección vírica, tal como lesiones víricas, carga vírica, velocidad de producción del virus, y mortalidad comparada con animales de control no tratados. La cantidad precisa que es eficaz para tal tratamiento variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad de un compuesto o de una sal eficaz para tratar un estado neoplásico es una cantidad que causará una reducción en el tamaño del tumor o en el número de focos tumorales. De nuevo, la cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

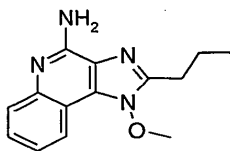
Además de las formulaciones y usos descritos específicamente aquí, otras formulaciones, usos, y dispositivos de administración adecuados para compuestos de la presente invención se describen en, por ejemplo, publicaciones internacionales n° WO03/077944 y WO 02/036592, patente de EE.UU. n° 6.245.776 y publicaciones de EE.UU. n° 2003/0139364, 2003/185835, 2004/0258698, 2004/0265351, 2004/076633, y 2005/0009858.

Objetos y ventajas de esta invención se ilustran adicionalmente por los siguientes ejemplos, pero los materiales y cantidades particulares de los mismos citados en estos ejemplos, así como otras condiciones y detalles, no deberían interpretarse de limitar excesivamente esta invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

1-metoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



A una solución de 3-amino-4-cloroquinolina (1,03 g, 5,78 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano anhidro (25 ml) se añadieron cloruro de butirilo (0,72 ml, 6,94 mmol, 1,2 eq.) y trietilamina (1,13 ml, 8,09 mmol, 1,4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano) para proporcionar 0,70 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)butiramida.

Parte B

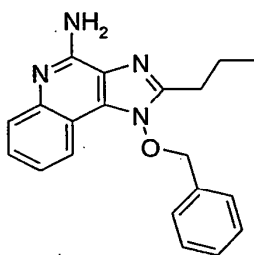
Una solución del material de la Parte A (0,70 g, 2,9 mmol, 1,0 eq.) e hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina (0,336 g, 4,0 mmol, 1,4 eq.) en etanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. Los análisis del residuo mediante RMN (resonancia magnética nuclear) y espectroscopía de masas indicó que la reacción se había completado en aproximadamente un 30-35%. El residuo se disolvió en etanol (35 ml). Se añadieron trietilamina (0,47 ml) e hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina (0,24 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas en cuyo momento el análisis mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) indicaba que la reacción no había continuado. Se añadió hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina adicional (0,500 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora en cuyo momento el análisis mediante HPLC indicaba que la reacción se había terminado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado, hidróxido sódico al 10% y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,300 g de 1-metoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color marrón.

Parte C

A una solución del material de la Parte B (0,300 g, 1,24 mmol, 1,0 eq.) en cloroformo (50 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (0,373 g de 75%, 2,16 mmol, 1,75 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas en cuyo momento el análisis mediante HPLC indicaba que la reacción era completa. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C; se añadió hidróxido amónico (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de bencenosulfonilo (0,308 ml, 2,15 mmol, 1,95 eq.) a lo largo de un período de 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido sódico al 10% y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice eluyendo con metanol al 4% en diclorometano) seguido por recristalización en el seno de 1% diclorometano y metanol/agua para proporcionar 0,151 g de 1-metoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-4-amina en forma de agujas blancuzcas, temperatura de fusión 210-211°C. MS (APCI) *m/z* 257,09 (*M*+*H*⁺); Anal. calculado para C₁₄H₁₆N₄O₁: C, 65,61; H, 6,29; N, 21,86; Encontrado: C, 65,32; H, 6,33; N, 22,1.

Ejemplo 2

1-benciloxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Una solución de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)butiramida (3,3 g, 13 mmol, 1,0 eq.) e hidrocloreto de *O*-bencilhidroxilamina (4,23 g, 26,5 mmol, 2,0 eq.) en etanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano) para proporcionar 1,20 g de 1-benciloxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte B

Una solución de 1-(benciloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,6 g, 8,2 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió a aproximadamente 0°C, y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,6 g de material con una pureza de aproximadamente el 77%, 16 mmol) a lo largo de un período de varios minutos. La reacción se agitó durante diez minutos a 0°C, se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente, se lavó con bicarbonato sódico acuoso

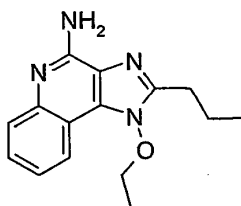
saturado (2 x 35 ml, que contenía 1 ml de hidróxido sódico acuoso al 25 % peso/peso), se secó sobre carbonato potásico y se filtró. La solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió, con agitación, isocianato de tricloroacetilo (1,22 ml, 10,3 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C, se agitó durante 75 minutos a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (60 ml) y se añadió con agitación metóxido sódico (6,3 ml de una solución al 25% peso/peso en metanol, 29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado y la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0°C. El precipitado se recogió por filtración, se recristalizó en el seno de metanol/agua, y se secó durante la noche en una estufa con vacío a 70°C para proporcionar 1,11 g de 1-(benciloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-4-amina en forma de cristales blancos, temperatura de fusión 164-166°C.

MS (APCI) m/z 333 ($M+H^+$)

Anal. calculado para $C_{20}H_{20}N_4O$: C, 72,27; H, 6,06; N, 16,85. Encontrado: C, 71,94; H, 6,11; N, 16,93.

Ejemplo 3

1-etoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

A una solución enfriada (0°C) de 3-amino-4-cloroquinolina (5,0, 1,0 eq.) en diclorometano (100 ml) se añadieron cloruro de butirilo (3,77 ml, 1,3 eq.) y trietilamina (5,85 ml, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar 6,5 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)butiramida.

Parte B

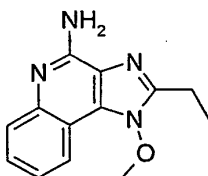
A una solución de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)butiramida (3,0 g, 1,0 eq.) en etanol (75 ml) se añadió hidrócloruro de etoxiamina (2,34 g, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,89 g de 1-etoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte C

El material de la parte B se oxidó y después se aminó usando el método del Ejemplo 1 Parte C. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice eluyendo con metanol al 4% en cloroformo) seguido por recristalización en el seno de una mezcla de agua y diclorometano al 2% en metanol para proporcionar 0,185 g de 1-etoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas de color parduzco, temperatura de fusión 198-199°C. MS (APCI) m/z 271,16 ($M+H^+$); Anal. calculado para $C_{15}H_{18}N_4O \cdot 0,06 H_2O \cdot 0,25 C_1H_4O$: C, 65,61; H, 6,81; N, 20,06. Encontrado: C, 65,33; H, 6,5; N, 20,07.

Ejemplo 4

2-etil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Cloruro de propionilo (6,32 ml, 1,3 eq.) y trietilamina (11,69 ml, 1,5 eq.) se añadieron secuencialmente a una solución de 3-amino-4-cloroquinolina (10,0 g, 1,0 eq.) en diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se agitó

durante la noche y después se enfrió con bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano) para proporcionar 5,8 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)propionamida.

5 Parte B

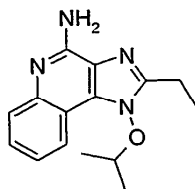
Hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina (1,51 g, 1,7 eq.) se añadió a una solución de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)propionamida (2,5 g, 1,0 eq.) en etanol (75 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,10 g de 2-etil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color marrón.

Parte C

El material de la parte B se oxidó y después se aminó usando el método del Ejemplo 1 Parte C. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice eluyendo con metanol al 4-5% en cloroformo) seguido por recristalización en el seno de una mezcla de metanol y agua para proporcionar 80 mg de 2-etil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color canela, temperatura de fusión 216-217°C. MS (APCI) *m/z* 243,05 (*M*+*H*⁺); Anal. calculado para C₁₃H₁₄N₄O · 0,05 H₂O: C, 64,22; H, 5,84; N, 23,04. Encontrado: C, 63,83; H, 5,79; N, 22,61.

Ejemplo 5

2-etil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

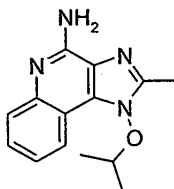
A una solución de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)propionamida (3,1 g, 1,0 eq.) en etanol (150 ml) se añadió hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina (2,5 g, 1,7 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,2 g de 2-etil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte B

El material de la parte A se oxidó y después se aminó usando el método del Ejemplo 1 Parte C. El producto en bruto se recristalizó 3 veces en el seno de una mezcla de metanol y agua para proporcionar 0,244 g de 2-etil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color canela, temperatura de fusión 242-243°C. MS (APCI) *m/z* 271,40 (*M*+*H*⁺); Anal. calculado para C₁₅H₁₈N₄O: C, 66,65; H, 6,71; N, 20,73. Encontrado: C, 66,39; H, 6,51; N, 20,4.

Ejemplo 6

1-isopropoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

A una solución de 3-amino-4-cloroquinolina (6,22 g, 1,0 eq.) en diclorometano (100 ml) se añadieron secuencialmente cloruro de acetilo (3,41 ml, 1,25 eq.) y trietilamina (6,79 ml, 1,4 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida para proporcionar 6,68 g de *N*-(4-

cloroquinolin-3-il)acetamida.

Parte B

5 A una solución de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)acetamida (2,51 g, 1,0 eq.) en etanol (75 ml) se añadió hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina (2,14 g, 1,7 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,60 g de 1-isopropoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte C

10 El material de la parte B se oxidó y después se aminó usando el método del Ejemplo 1 Parte C. El producto en bruto se sometió a ultrasonidos con hidróxido sódico al 25%. El polvo resultante se aisló por filtración y después se lavó con agua para proporcionar 151 mg de 1-isopropoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color marrón, temperatura de fusión 243°C. MS (APCI) *m/z* 257,14 ($M+H^+$); Anal. calculado para $C_{14}H_{16}N_4O \cdot 0,41 H_2O$: C, 63,76; H, 6,42; N, 21,25. Encontrado: C, 63,39; H, 6,30; N, 20,97.

Ejemplo 7

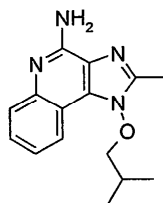
15 1-metoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



20 1-metoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina en lugar de hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina en la Parte B. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en cloroformo) seguido por recristalización en el seno de una mezcla de agua y diclorometano al 10% en metanol para proporcionar 299 mg de 1-metoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color marrón, temperatura de fusión 237-238°C. MS (APCI) *m/z* 229,12 ($M+H^+$); Anal. calculado para $C_{12}H_{12}N_4O \cdot 0,14 CH_2Cl_2$: C, 60,72; H, 5,29; N, 24,55. Encontrado: C, 60,82; H, 5,23; N, 23,31.

Ejemplo 8

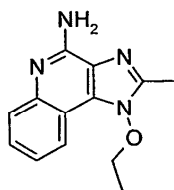
25 1-isobutoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



30 1-isobutoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando hidrocloreto de *O*-isobutilhidroxilamina en lugar de hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina en la Parte B. El producto en bruto se suspendió 4 veces con hidróxido sódico al 25% y se recristalizó en el seno de una mezcla de agua y diclorometano al 5% en metanol para proporcionar 370 mg de 1-isobutoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color marrón, temperatura de fusión 215-216°C. MS (APCI) *m/z* 271,13 ($M+H^+$); Anal. calculado para $C_{15}H_{18}N_4O$: C, 66,65; H, 6,71; N, 20,73. Encontrado: C, 66,53; H, 6,95; N, 20,68.

Ejemplo 9

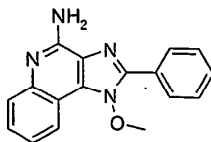
1-etoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



- 5 1-etoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 6 usando hidrocloreto de etoxiamina en lugar de hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina en la Parte B. El producto en bruto se recrystalizó en el seno de una mezcla de agua y diclorometano al 2% en metanol y después en el seno de una mezcla de agua y metanol para proporcionar 1-etoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color marrón, temperatura de fusión 219-221°C. MS (APCI) *m/z* 243,13 ($M+H^+$); Anal. calculado para $C_{13}H_{14}N_4O \cdot 0,15 H_2O$: C, 63,76; H, 5,88; N, 22,88. Encontrado: C, 63,36; H, 5,99; N, 22,93.

Ejemplo 10

1-metoxi-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



10 Parte A

- En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3-amino-4-cloroquinolina (2,50 g, 1 eq.), cloruro de benzoílo (3,0 g, 1,5 eq.) y diclorometano anhidro (100 ml) se calentó a 40°C. Después de 23 horas, se añadió cloruro de benzoílo adicional (3,0 g, 1,5 eq.) y el calentamiento continuó durante un total de 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso (x2), agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (230 g de gel de sílice eluida inicialmente con un gradiente de acetato de etilo 20-50% en hexanos y después con diclorometano/acetato de etilo/hexanos 4/3/3) para proporcionar 1,01 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)benzamida en forma de un sólido de color blanco.

Parte B

- 20 Una mezcla de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)benzamida (0,020 g, 1 eq.), hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina (3 eq.) e isopropanol se calentó a 80°C durante 17 horas. La reacción se realiza también usando con etanol en lugar de isopropanol. Las dos mezclas de reacción se combinan, se diluyen con acetato de etilo, se lavan secuencialmente con carbonato potásico acuoso (x2), agua y salmuera, se secan sobre carbonato potásico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se secó a 80°C durante 3 días para proporcionar 12,1 mg de 1-metoxi-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un polvo de color canela, temperatura de fusión 194,0-195°C. MS (APCI) *m/z* 276 ($M+H^+$); Anal. calculado para $C_{17}H_{13}N_3O \cdot 0,2 H_2O$: C, 73,21; H, 4,84; N, 15,07. Encontrado: C, 73,27; H, 4,61; N, 14,84.

Parte C

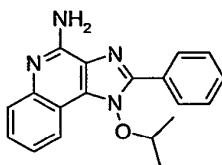
- 30 1-metoxi-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,295 g, 1 eq.), ácido 3-cloroperbenzoico (4,3 g de 77%, 1,6 eq.) y diclorometano (400 ml) se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (0,9 g) después de 30 minutos y de nuevo después de 1,5 horas. Después de un total de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y después se concentró a presión reducida hasta que comenzaron a formarse sólidos.

35 Parte D

- A una solución del material de la Parte C (1 eq.) en diclorometano (100 ml) se añadió hidróxido amónico (48 ml de solución 15 M) y se agitó enérgicamente a 0°C. A lo largo de un período de 1 minuto se añadió cloruro de tosilo sólido (2,7 g, 1 eq.). Después de 15 minutos se retiró el baño de hielo. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con carbonato potásico acuoso saturado. En la capa acuosa se formó un sólido. Este material se aisló por filtración y se secó para proporcionar 1,16 g de 1-metoxi-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, temperatura de fusión 241,0-243,0°C. MS (APCI) *m/z* 291 ($M+H^+$); Anal. calculado para $C_{17}H_{14}N_4O \cdot 0,3 H_2O$: C, 69,05; H, 4,98; N, 18,95. Encontrado: C, 69,17; H, 4,86; N, 19,07.

Ejemplo 11

- 45 1-isopropoxi-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Hidrocloreto de O-isopropilhidroxilamina (5,9 g, 3 eq.), N-(4-cloroquinolin-3-il)benzamida (5,0 g, 1 eq.) e isopropanol anhidro (60 ml) se combinaron y después se calentaron a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida para proporcionar 6,15 g de aceite de color oscuro. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (320 g de gel de sílice eluida con un gradiente de 30-50% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar un aceite. El aceite se trituró con hexanos para proporcionar un sólido que se había aislado por filtración y se secó después para proporcionar 3,756 g de 1-isopropoxi-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina.

Parte B

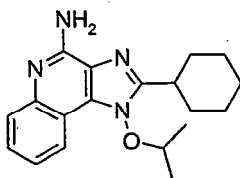
El material de la parte A (1 eq.) se combinó con ácido 3-cloroperbenzoico (4,1 g de 77%, 1,5 eq.) y diclorometano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de éter y hexano. El sólido resultante se aisló por filtración, se enjuagó con hexanos y se secó para proporcionar 3,4 g de 5N-óxido-1-isopropoxi-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido de color naranja claro.

Parte C

A una solución del material de la Parte B (3,126 g, 1 eq.) en diclorometano (100 ml) se añadió hidróxido amónico (49 ml de solución 15 M) y se agitó enérgicamente a 0°C. A lo largo de un período de 1 minuto se añadió cloruro de tosilo sólido (2,8 g, 1,5 eq.). Después de 15 minutos se retiró el baño de hielo. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con hexanos/éter para proporcionar 2,3 g de un sólido de color canela. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (200 g de gel de sílice eluida con un gradiente de 5-10% de CMA en cloroformo; CMA es cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado 80/12/2 vol/vol/vol) para proporcionar 1,15 g de un sólido de color canela. Este material se disolvió en acetonitrilo caliente (20 ml). Después de 17 horas se aisló un sólido por filtración y después se secó a 100°C bajo alto vacío durante 17 horas para proporcionar 0,88 g de 1-isopropoxi-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color canela, temperatura de fusión 188,0-191°C. MS (APCI) m/z 319 ($M+H^+$); Anal. calculado para $C_{19}H_{18}N_4O \cdot 0,3 H_2O$: C, 70,48; H, 5,79; N, 17,30. Encontrado: C, 70,51; H, 5,74; N, 17,41.

Ejemplo 12

2-ciclohexil-1-isopropoxi-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



Parte A

Bajo atmósfera de nitrógeno, se calentó una mezcla de 3-amino-4-cloroquinolina (8,00 g, 1 eq.), cloruro de ciclohexanocarbonilo (18,2 ml, 3,0 eq.) y dicloroetano anhidro (150 ml) a 90°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con hexanos para proporcionar un sólido. El sólido se combinó con hexanos, se agitó durante 30 minutos, se aisló por filtración, se enjuagó con hexanos, y después se secó para proporcionar 11,9 g de N-(4-cloroquinolin-3-il)ciclohexanocarboxamida.

Parte B

Bajo atmósfera de nitrógeno, se calentó *N*-(4-cloroquinolin-3-il)ciclohexanocarboxamida (5,0 g, 1 eq.), hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina (5,8 g, 3 eq.) e isopropanol anhidro (60 ml) a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituro con hexano para proporcionar un sólido. Este material se purificó por cromatografía de columna (250 g de gel de sílice eluida con 2% CMA en cloroformo) para proporcionar 4 g de un sólido de color marrón. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (300 g de gel de sílice eluida con un gradiente de 50-65% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2,85 g de 2-ciclohexil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color canela.

Parte C

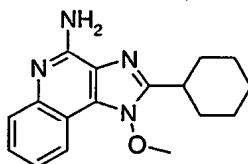
El material de la parte B (2,85 g, 1 eq.) se combinó con ácido 3-cloroperbenzoico (3,6 g de 77%, 2 eq.) y diclorometano (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (0,8 g) y la mezcla de reacción se agitó durante unos 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituro con hexanos. El sólido resultante se aisló por filtración para proporcionar 3,6 g de 5*N*-óxido-2-ciclohexil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color canela.

Parte D

Hidróxido amónico (50 ml de 15 M) se añadió a una solución de materia de la Parte C (3,371 g, 1 eq.) en diclorometano (200 ml) y se agitó enérgicamente a 0°C. El cloruro de tosilo sólido (2,9 g, 1,5 eq.) se añadió a lo largo de un período de 1 minuto. Después de 15 minutos se retiró el baño de hielo. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituro con hexanos/éter para proporcionar un sólido. Este material se purificó por cromatografía de columna (150 g de gel de sílice eluida con un gradiente de 5-15% de CMA en cloroformo) para proporcionar 1,3 g de un sólido de color blanco. Este material se trituro con éter, se aisló por filtración, se enjuagó con éter, y después se secó a 70°C bajo alto vacío para proporcionar 0,53 g de 2-ciclohexil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, temperatura de fusión 175,0-178,0°C. MS (APCI) *m/z* 325 (*M*+*H*⁺); Anal. calculado para C₁₉H₂₄N₄O: C, 70,34; H, 7,46; N, 17,27. Encontrado: C, 70,07; H, 7,51; N, 16,98.

Ejemplo 13

2-ciclohexil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Una mezcla de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)ciclohexanocarboxamida (4,00 g, 1 eq.), hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina (3,5 g, 3 eq.) y etanol (150 ml) se calentó a 80°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida para proporcionar 3,1 g de un aceite de color marrón oscuro. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (300 g de gel de sílice eluida con un gradiente de 30-40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 1,8 g de 2-ciclohexil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color marrón claro.

Parte B

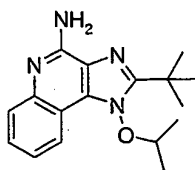
El material de la parte A (1,8 g, 1 eq.) se combinó con ácido 3-cloroperbenzoico (2,9 g de 77%, 2 eq.) y diclorometano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida para proporcionar 2,82 g de un sólido de color canela. Este material se trituro con éter para proporcionar 1,37 g de 5*N*-óxido-2-ciclohexil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color blancuzco.

Parte C

A una solución del material de la Parte B (1,37 g, 1 eq.) en diclorometano (50 ml) se añadió hidróxido amónico (23 ml de solución 15 M) y se agitó enérgicamente a 0°C. A lo largo de un período de 1 minuto se añadió cloruro de tosilo sólido (1,0 g, 1,2 eq.). Después de 15 minutos se retiró el baño de hielo. Después de 1 hora la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituro con hexanos para proporcionar un sólido. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (80 g de gel de sílice eluida con un gradiente de 5-15% de CMA en cloroformo) para proporcionar 1,13 g de un sólido blanco. Este material se trituro con éter y después se secó a 70°C bajo alto vacío para proporcionar 1,0 g de 2-ciclohexil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, temperatura de fusión 220,0-222,0°C. MS (APCI) *m/z* 297 (M+H⁺); Anal. calculado para C₁₇H₂₀N₄O·0,1 CH₂Cl₂: C, 67,37; H, 6,68; N, 18,38. Encontrado: C, 67,52; H, 6,85; N, 18,50.

Ejemplo 14

2-*ter*-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Una mezcla de 3-amino-4-cloroquinolina (8,00 g, 1 eq.), cloruro de trimetilacetilo (11 ml g, 2 eq.) y dicloroetano anhidro (150 ml) se calentó a 70°C. Después de 6 horas, se añadió más cloruro de trimetilacetilo (2 eq.) y el calentamiento continuó durante un total de 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituro con hexanos y después se filtró para proporcionar 7,6 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)trimetilacetamida en forma de un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)trimetilacetamida en bruto.

Parte B

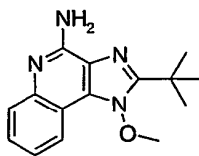
Bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)trimetilacetamida (6,00 g, 1 eq.), hidroccloruro de *O*-isopropilhidroxilamina (7,6 g, 3 eq.) e isopropanol anhidro (80 ml) se calentó a 80°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (150 g de gel de sílice eluida con un gradiente de 20-55% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar 2,8 g de *ter*-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color marrón.

Parte C

El material de la parte B (2,8 g, 1 eq.) se combinó con ácido 3-cloroperbenzoico (4,5 g del 77%, 2 eq.) y diclorometano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se lavó con agua y después se combinó con suficiente diclorometano para llevar a un volumen de 200 ml. Se añadió hidróxido amónico concentrado (50 ml de solución 15M) y la mezcla se agitó enérgicamente en un baño de hielo. Se añadió cloruro de tosilo (2,3 g, 1,2 eq.). Después de 15 minutos el baño de hielo se retiró. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con ácido hidroclórico 6N e isopropanol. La solución resultante se volvió básica (pH 14) con hidróxido sódico 50% y después se agitó durante 30 minutos. Un precipitado se aisló por filtración, se trituro con tolueno, se aisló por filtración, se enjuagó con éter y después se secó a 100°C bajo alto vacío durante 18 horas para proporcionar 1,2 g de *ter*-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color amarillo claro, temperatura de fusión 187,0-189,0°C. MS (APCI) *m/z* 299 (M+H⁺); Anal. calculado para C₁₇H₂₂N₄O · 0,3 H₂O: C, 67,21; H, 7,50; N, 18,44. Encontrado: C, 67,22; H, 7,14; N, 18,38.

Ejemplo 15

2-*ter*-butil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

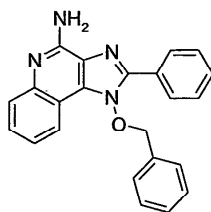
Bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)trimetilacetamida (6,00 g, 1 eq.), hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina (5,7 g, 3 eq.) e isopropanol anhidro (80 ml) se calentó a 80°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con hexano y el sólido resultante se aisló por filtración. Este material se purificó por cromatografía de columna (300 g de gel de sílice eluida con un gradiente de 20-50% de acetato de etilo en diclorometano) para proporcionar 4,6 g de un sólido de color marrón. Este sólido se recrystalizó en el seno de hexano para proporcionar 3,1 g de 2-*ter*-butil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido cristalino de color marrón dorado.

Parte B

El material de la parte A (3,1 g, 1 eq.) se combinó con ácido 3-cloroperbenzoico (5,4 g del 77%, 2 eq.) y diclorometano (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se combinó con suficiente diclorometano para llevar el volumen a 250 ml. Se añadió hidróxido amónico concentrado (60 ml de solución 15M) y la mezcla se agitó enérgicamente en un baño de hielo. Se añadió cloruro de tosilo (2,5 g, 1,1 eq.). Después de 15 minutos el baño de hielo se retiró. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre carbonato potásico, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de tolueno y éter y el sólido resultante se aisló por filtración. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (80 g de gel de sílice eluida con un gradiente de 7-10% CMA en cloroformo) para proporcionar 0,67 g de 2-*ter*-butil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color amarillo claro, temperatura de fusión 195,0-197,0°C. MS (APCI) *m/z* 271 (*M*+*H*⁺); Anal. calculado para C₁₅H₁₈N₄O: C, 66,65; H, 6,71; N, 20,73. Encontrado: C, 66,58; H, 6,75; N, 20,75.

Ejemplo 16

1-(benciloxi)-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Hidrocloreto de *O*-bencilhidroxilamina (10,2 g, 63,7 mmol), *N*-(4-cloroquinolin-3-il)benzamida (6,00 g, 21,2 mmol) e isopropanol (200 ml) se combinaron y se calentaron a 80°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, y la solución se lavó secuencialmente con carbonato potásico acuoso saturado y agua, y después se concentró a presión reducida. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (320 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1-2% de metanol en diclorometano). El sólido resultante se trituró con hexanos para proporcionar un sólido de color canela que se aisló por filtración. El sólido se mezcló con cloroformo y se aisló por filtración para proporcionar 0,951 g de 1-(benciloxi)-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido pardo rojizo. De los lavados acuosos se recuperó 2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ol (2,39 g).

Parte B

1-(benciloxi)-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,951 g, 2,71 mmol) se combinó con ácido 3-cloroperbenzoico (1,2 g de material con un 77% de pureza, 5,4 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Un análisis mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) indicaba la presencia de material de partida; se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,1 g). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con carbonato potásico

acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y después se concentró a presión reducida para proporcionar 1,25 g de 1-(benciloxi)-5-óxido-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un aceite de color negro. Los intentos para obtener un sólido por trituración con hexano/éter dietílico y hexano no tuvieron éxito.

Parte C

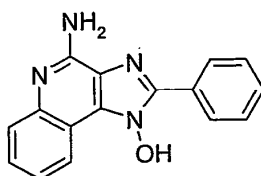
- 5 El método descrito en la Parte C del Ejemplo 11 se usó para tratar el material de la Parte B con hidróxido amónico (13 ml de solución 15 M) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (0,57 g, 3,0 mmol) con las siguientes modificaciones. Los intentos para purificar el producto en bruto por trituración no eliminaron ninguna impureza. Después de purificación cromatográfica (90 g de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5-10% CMA en cloroformo), el producto se
- 10 recrystalizó en el seno de acetato de etilo 40% en hexano para proporcionar 0,217 g de 1-(benciloxi)-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, temperatura de fusión 177,0-179°C.

Ms (APCI) m/z 367 ($M+H^+$);

Anal. calculado para $C_{23}H_{18}N_4O$: C, 75,39; H, 4,95; N, 15,29. Encontrado: C, 75,18; H, 4,79; N, 15,05.

Ejemplo 17

4-amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ol



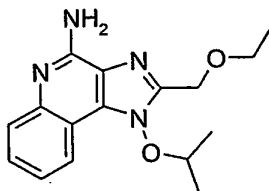
- 15 Una mezcla de 1-(benciloxi)-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,32 g, 0,87 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (0,015 g) en etanol (10 ml) se colocó en un recipiente a presión, que se purgó con hidrógeno tres veces y después se colocó bajo presión de hidrógeno (45 psi, $3,1 \times 10^5$ Pa) y se agitó en un aparato Parr durante 18 horas. Un análisis por LC/MS indicó la presencia de material de partida. Se añadió paladio al 10% sobre carbón adicional
- 20 (0,05 g), y la hidrogenación se hizo continuar durante unas cinco horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró y la torta filtrante se lavó con etanol. Después de varios días, se formaron cristales en el filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida hasta que se volvió turbio, y la mezcla se dejó reposar durante 18 horas. Se formaron más cristales, y los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para proporcionar
- 25 0,068 g de 4-amino-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ol en forma de un polvo de color blancuzco, descompone a 201-209°C.

MS (APCI) m/z 277 ($M+H^+$);

Anal. calculado para $C_{16}H_{12}N_4O \cdot 0,2 H_2O$: C, 68,66; H, 4,47; N, 20,02. Encontrado: C, 68,48; H, 4,66; N, 19,97.

Ejemplo 18

2-(etoximetil)-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



- 30 Parte A
- Una solución de cloruro de etoxiacetilo (4,2 g, 34 mmol) en diclorometano se añadió gota a gota a una solución agitada de 3-amino-4-cloroquinolina (5,1 g, 29 mmol) en diclorometano (75 ml), y la reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de etoxiacetilo adicional (0,5 g, 4 mmol), y la reacción se agitó
- 35 durante 30 minutos y se diluyó con diclorometano (75 ml). La mezcla resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), se secó sobre carbonato potásico y se filtró. Para facilitar la filtración se añadió metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 7,3 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)-2-etoxiacetamida en forma de un sólido de color oscuro.

Parte B

Una solución de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)-2-etoxiacetamida (7,3 g, 28 mmol) e hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina (3,3 g, 0,030 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a reflujo durante dos horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 4% en diclorometano que contenga 3 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente) para proporcionar 2,15 g de 2-(etoximetil)-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un aceite de color oscuro que cristalizó después de reposar.

Parte C

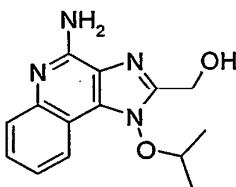
Una solución de 2-(etoximetil)-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,1 g, 7,4 mmol) en diclorometano (75 ml) se enfrió a aproximadamente 0°C y a lo largo de un período de cinco minutos se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,2 g de material con una pureza de aproximadamente el 77%, 14 mmol). La reacción se agitó durante diez minutos a 0°C, se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, y después se enfrió hasta aproximadamente 0°C. Se añadió hidróxido amónico concentrado (35 ml), y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de bencenosulfonilo (1,7 ml, 13 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 35 ml que contenía 2 ml de hidróxido sódico acuoso al 25%, peso/peso), se secó sobre carbonato potásico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 3% en diclorometano que contenía 3 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente) para proporcionar 1,3 g de un sólido de color marrón claro. El sólido se recrystalizó tres veces en el seno de metanol/agua y se secó durante la noche en una estufa con vacío a 80°C para proporcionar 0,55 g de 2-(etoximetil)-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas de color marrón brillante, temperatura de fusión 179-181°C.

MS (APCI) *m/z* 301 (*M*+*H*⁺);

Anal. calculado para C₁₆H₂₀N₄O₂: C, 63,98; H, 6,71; N, 18,65. Encontrado: C, 63,81; H, 6,58; N, 18,73.

Ejemplo 19

4-amino-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*](quinolin-2-il)metanol



Parte A

Una solución de cloruro de acetoxiacetilo (13,8 g, 101 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 3-amino-4-cloroquinolina (15 g, 84 mmol) y trietilamina (27 ml, 190 mmol) en diclorometano (150 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Un análisis por LC/MS indicaba la presencia de material de partida, y se añadió gota a gota cloruro de acetoxiacetilo adicional (11,2 g, 82,0 mmol) en diclorometano (35 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se agitó durante cinco minutos con bicarbonato sódico acuoso saturado (75 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 25 ml), se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 22,3 g de una mezcla de acetato de 2-[(4-cloroquinolin-3-il)amino]-2-oxoetilo y *N*-(4-cloroquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida 1:3 en forma de un sólido gomoso de color marrón.

Parte B

Una solución de hidróxido sódico acuoso 50% peso/peso (1 ml) y agua (5 ml) se añadió a una solución de la mezcla de la Parte A (10,1 g) en metanol (100 ml) y la reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar 8,7 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida en forma de un sólido de color marrón.

Parte C

Una solución de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)-2-hidroxiacetamida (8,0 g, 34 mmol) e hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina (5,5 g, 49 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (150 ml), y la solución resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó sobre carbonato potásico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en diclorometano que contenía 2 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de

eluyente) para proporcionar 3,1 g de 1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metanol en forma de un sólido de color marrón claro.

Parte D

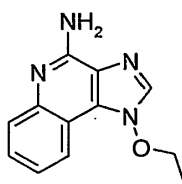
- 5 El método descrito en la Parte C del Ejemplo 18 se usó para oxidar y aminor 1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metanol (3,0 g, 12 mmol) con la modificación de que la purificación cromatográfica se llevó a cabo eluyendo con metanol al 5% en diclorometano que contenía 2 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente. Después de la recrystalización y secado, se obtuvo 4-amino-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il)metanol (1,23 g) en forma de cristales de color dorado, temperatura de fusión 204-206°C.

MS(APCI) *m/z* 273 (*M*+*H*⁺);

- 10 Anal. calculado para C₁₄H₁₆N₄O₂: C, 61,75; H, 5,92; N, 20,57. Encontrado: C, 61,57; H, 5,81; N, 20,81.

Ejemplo 20

1-etoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

- 15 Anhídrido acético (16 ml, 170 mmol) se enfrió a 0°C y el ácido fórmico (7,2 ml de material con un 97% de pureza, 190 mmol) se añadió a lo largo de un período de diez minutos. La solución se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente y después se añadió a una solución agitada de 3-amino-4-cloroquinolina (10,0 g, 56,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml). La reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (50 ml) al residuo, se agitó durante 30 minutos, y se retiró a presión reducida. El residuo se agitó después con diclorometano (150 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) durante tres días. Un sólido se presentaba y se aisló por filtración y se secó bajo alto vacío. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (400 ml). La solución se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con el sólido aislado por filtración para proporcionar 9,6 g de 4-cloroquinolin-3-ilformamida en forma de un sólido de color marrón.

25 Parte B

- Una solución de 4-cloroquinolin-3-ilformamida (5,0 g, 24 mmol), hidrocloreuro de *O*-etilhidroxilamina (2,95 g, 30,2 mmol) e isopropanol (75 ml) se calentó a reflujo durante la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con diclorometano (150 ml), y carbonato sódico acuoso saturado (50 ml) durante 15 minutos. La capa orgánica se separó y se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 2% en diclorometano que contiene 5 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente) para proporcionar 2,45 g de 1-etoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte C

- 35 Una solución de 1-etoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,45 g, 11,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió a aproximadamente 0°C, y se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (3,85 g de material con una pureza de aproximadamente el 77%, 17 mmol). La reacción se agitó durante diez minutos a 0°C, se agitó durante tres horas a temperatura ambiente, y después se agitó con bicarbonato sódico acuoso saturado (35 ml) durante 15 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (5 x 50 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,4 g de 1-etoxi-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color naranja.

Parte D

- 45 Una solución de 1-etoxi-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,4 g, 10,5 mmol) en diclorometano (75 ml) se enfrió a 0°C y se añadió isocianato de tricloroacetilo (1,9 ml, 16 mmol). La reacción se agitó durante diez minutos a 0°C y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió metanol (15 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió metóxido de sodio (0,5 ml de una solución de 25% peso/peso en metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con metanol (15 ml) y agua (15 ml) y se formó un

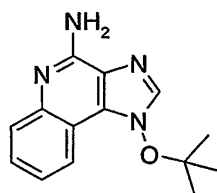
sólido. El sólido se recogió por filtración, se recrystalizó en el seno de metanol/agua, y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en diclorometano que contenía 2 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente). El sólido resultante se recrystalizó en el seno de metanol/agua y se secó durante la noche en vacío para proporcionar 0,54 g de 1-etoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color marrón, temperatura de fusión 179-181°C.

MS (APCI) m/z 229 ($M+H^+$);

Anal. calculado para $C_{12}H_{12}N_4O$: C, 63,14; H, 5,30; N, 24,55. Encontrado: C, 62,92; H, 4,96; N, 24,72.

Ejemplo 21

1-*ter*-butoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

4-cloroquinolin-3-ilformamida (4,1 g, 0,020 mmol) se trató con hidrocloreuro de *O*-(*ter*-butil)hidroxilamina (2,8 g, 22 mmol) de acuerdo con el método de la Parte B del Ejemplo 20 para proporcionar 3,4 g de 1-*ter*-butoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, que se usó sin purificación cromatográfica.

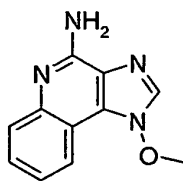
Parte B

Los métodos descritos en las partes C y D del Ejemplo 20 se usaron para oxidar y aminorar 1-*ter*-butoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,4 g, 14 mmol) con la modificación de que después de que el producto final se recogió por filtración, se purificó sólo mediante cromatografía de columna para proporcionar 1-*ter*-butoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

HRMS (ESI) calculado para $C_{14}H_{16}N_4O_2 + H^+$: 257,1402, encontrado 257,1403.

Ejemplo 22

1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Una solución de oxicloruro de fósforo (III) (25,6 ml, 275 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de hidrocloreuro de 3-aminoquinolin-4-ol (50,0 g, 254 ml) en diclorometano (500 ml) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) (50 ml). Después de que la adición era completa, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Un análisis por LC/MS indicó la presencia de material de partida, y se añadió oxicloruro de fósforo (III) (25,6 ml) en diclorometano (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y todavía era incompleta. Después se calentó a reflujo durante 3,5 horas y se dejó enfriar. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), y se añadió carbonato potasio sólido hasta que la mezcla era básica. La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 55,1 g de *N'*-(4-cloroquinolin-3-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida en forma de un aceite de color oscuro que solidificaba al reposar.

Parte B

Una solución de *N'*-(4-cloroquinolin-3-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida (10,9 g, 46,6 mmol) e hidrocloreuro de *O*-metilhidroxilamina (3,9 g, 47 mmol) en etanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 horas. Un análisis por LC/MS indicaba que la reacción era incompleta, y se añadió hidrocloreuro de *O*-metilhidroxilamina (2,0 g, 24 mmol) adicional.

La reacción se calentó a reflujo durante la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. Los procedimientos de fabricación y purificación descritos en la Parte C del Ejemplo 19 se siguieron con la modificación de que la purificación cromatográfica se llevó a cabo eluyendo con metanol al 5% en diclorometano conteniendo 3 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente. 1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (aproximadamente 3,7 g) se obtuvo en forma de un sólido de color rojo.

Parte C

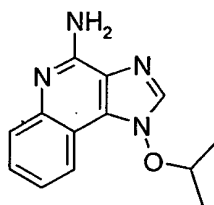
El método descrito en la Parte C del Ejemplo 18 se usó para oxidar y aminorar 1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,6 g, 13 mmol) con las siguientes modificaciones. La mezcla de la reacción de oxidación se agitó durante tres horas a temperatura ambiente y después se agitó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) durante 15 minutos. La fracción acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 35 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 35 ml conteniendo 2 ml de 25% de hidróxido sódico acuoso peso/peso) y después se sometió a la reacción de aminación. El producto de aminación en bruto (2,8 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en diclorometano conteniendo 3 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente) seguido de recrystalización en el seno de metanol/agua y después en el seno de isopropanol/agua. Los cristales se lavaron con hidróxido sódico acuoso al 25% peso/peso (5 x 25 ml) y agua (2 x 25 ml) y se secaron durante la noche en una estufa de vacío a 70°C para proporcionar 0,338 g de 1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color marrón, temperatura de fusión 238-240°C.

MS (APCI) *m/z* 215 (*M* + *H*⁺);

Anal. calculado para C₁₁H₁₀N₄O: C, 61,67; H, 4,70; N, 26,15. Encontrado: C, 61,54; H, 4,70; N, 26,17.

Ejemplo 23

1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Una solución de *N'*-(4-cloroquinolin-3-il)-*N,N*-dimetilimidoformamida (9,3 g, 0,040 mmol) e hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina (5,0 g, 45 mmol) en etanol (150 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Un análisis por LC/MS indicaba que la reacción estaba incompleta, y se añadió trietilamina (2,0 ml). La reacción se calentó a reflujo durante tres horas y se encontró que era incompleta. El etanol se retiró a presión reducida, y se añadió tolueno (150 ml). La reacción se calentó a reflujo durante la noche pero se encontró que de nuevo era incompleta. El tolueno se retiró a presión reducida y se añadieron etanol (150 ml) e hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina (1,0 g, 9,0 mmol) adicional. La reacción se calentó a reflujo durante la noche con hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina (0,5 g) adicional añadido después de tres horas y de nuevo (0,4 g) después de cinco horas. Se siguieron los procedimientos de fabricación y purificación descritos en la Parte C del Ejemplo 19 con la modificación de que la purificación cromatográfica se llevó a cabo eluyendo con metanol al 5% en diclorometano conteniendo 3 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente. Se obtuvo 1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (7,1 g) en forma de un sólido de color rojo claro.

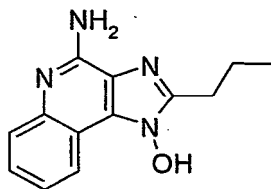
Parte B

El método descrito en la Parte C del Ejemplo 18 se usó para oxidar y aminorar 1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en dos lotes (3,7 g, 16 mmol y 3,2 g, 14 mmol) con las siguientes modificaciones. El producto de aminación en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 5% en diclorometano conteniendo 2 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente) seguido por recrystalización dos veces en metanol/agua y después dos veces en el seno de acetonitrilo/agua. Los cristales se secaron durante la noche en una estufa de vacío a 70°C para proporcionar 0,926 g de 1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color marrón claro, temperatura de fusión 224-225°C.

MS (APCI) *m/z* 243 (*M* + *H*⁺);

Anal. calculado para C₁₃H₁₄N₄O: C, 64,45; H, 5,82; N, 23,12. Encontrado: C, 64,39; H, 5,94; N, 23,34.

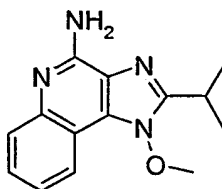
Ejemplo 24

4-amino-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ol

Una mezcla de 1-(benciloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (3,2 g, 9,6 mmol) y un 10% de paladio sobre carbón (0,15 g) en etanol (125 ml) se colocó bajo hidrógeno a presión (30 psi, $2,1 \times 10^5$ Pa) y se agitó en un aparato Parr durante 80 minutos. Después de 40 minutos la presión de hidrógeno había disminuido a 20 psi (14×10^5 Pa). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de agente filtrante CELITE, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (2,4 g) se recrystalizó tres veces en el seno de metanol/agua y se secó durante la noche en una estufa de vacío a 70°C para proporcionar 4-amino-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ol en forma de cristales de color blanco, temperatura de fusión 232-235°C.

MS (APCI) m/z 243 ($M + H^+$);

Anal. calculado para $C_{13}H_{14}N_4O \cdot 0,54 H_2O$: C, 61,97; H, 6,03; N, 22,23. Encontrado: C, 62,18; H, 6,40; N, 22,33.

Ejemplo 252-isopropoxi-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Parte A

Una solución de 3-amino-4-cloroquinolina (8,5 g, 48 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (42 ml, 0,30 mol) seguido por una solución de cloruro de isobutirilo (9,6 ml, 0,10 mol) en diclorometano (35 ml), que se añadía gota a gota. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Un análisis por LC/MS indicó la presencia de material de partida, y la reacción se calentó a reflujo durante dos horas. La reacción era todavía incompleta. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (75 ml). Cloruro de isobutirilo adicional (9,6 ml, 0,10 mol) se añadió, la reacción se agitó durante tres días a temperatura ambiente. La reacción era todavía incompleta y se añadió cloruro de isobutirilo (3 ml) adicional. La reacción se agitó durante la noche, se diluyó con metanol (10 ml), se agitó durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (150 ml) y la solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (3 x 50 ml), se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 9,6 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)-2-metilpropanamida en forma de un sólido de color marrón.

Parte B

Una solución de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)-2-metilpropanamida (6,0 g, 24 mmol) e hidrócloruro de *O*-metilhidroxilamina (2,5 g, 0,030 mol) en etanol (75 ml) se calentó a reflujo durante cinco horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), y la solución se lavó con carbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml) se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,9 g de 2-isopropil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un aceite de color oscuro.

Parte C

El método descrito en la Parte C del Ejemplo 20 se usó para oxidar 2-isopropil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (4,9 g, 0,020 mol) con la modificación de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se agitó con solución de hidróxido sódico acuoso (100 ml de 15% peso/peso) durante 15 minutos.

Parte D

Se añadió isocianato de tricloroacetilo (3,3 ml, 28 ml) a una solución de 2-isopropil-1-metoxi-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-

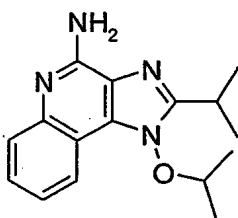
c]quinolina (4,7 g, 118 mmol) en diclorometano (100 ml) y la reacción se agitó tres horas a temperatura ambiente. Metanol (20 ml) se añadió, y la mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (25 ml) y se añadió metóxido sódico (0,5 ml de una solución 4,5 N en metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con diclorometano (25 ml). Se presentaba un sólido y se recogía por filtración, se recrystalizó en el seno de metanol/agua, y se secó durante la noche en una estufa de vacío a 70°C para proporcionar 0,878 g de 2-isopropil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas de color canela, temperatura de fusión 217-219°C.

MS (APCI) m/z 257 ($M + H^+$);

Anal. calculado para $C_{14}H_{16}N_4O \cdot 0,33 H_2O$: C, 64,13; H, 6,40; N, 21,37. Encontrado: C, 63,82; H, 6,47; N, 21,63.

Ejemplo 26

1-isopropoxi-2-isopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Se sigue el método de la Parte B del Ejemplo 25 usando *N*-(4-cloroquinolin-3-il)-2-metilpropanamida (3,6 g, 14,5 mmol), hidrocloreto de *O*-isopropilhidroxilamina (1,8 g, 16 mmol) en lugar de hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina y etanol (60 ml). Se obtenía 1-isopropoxi-2-isopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,2 g) en forma de un aceite de color oscuro.

Parte B

Se usó el método descrito en la Parte C del Ejemplo 20 para oxidar 1-isopropoxi-2-isopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,2 g, 8,2 mmol) con la modificación de que la solución de hidróxido sódico acuoso (35 ml de 15 peso/peso) se usó en lugar de bicarbonato sódico acuoso saturado durante el procedimiento de fabricación.

Parte C

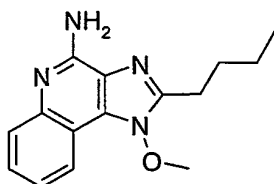
El método descrito en la Parte D del Ejemplo 25 se usó para aminorar 1-isopropoxi-2-isopropil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,62 g, 5,7 mmol) con la modificación de que la reacción con metóxido de sodio se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se formó un precipitado. El precipitado se recrystalizó tres veces en el seno de tolueno/hexano y se secó durante la noche en una estufa de vacío a 70°C para proporcionar 0,428 g de 1-isopropoxi-2-isopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales blancuzcos, temperatura de fusión 177-179 °C.

MS (APCI) m/z 285 ($M + H^+$);

Anal. calculado para $C_{16}H_{20}N_4O \cdot 0,24 H_2O$: C, 66,58; H, 7,15; N, 19,41. Encontrado: C, 66,54; H, 7,23; N, 19,46.

Ejemplo 27

2-butil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

A una solución agitada de 3-amino-4-cloroquinolina (10,0 g, 56 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de valerilo (13,3 ml, 112 mmol) en

diclorometano (35 ml), y la reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente y después se dejó en agitación durante una hora con bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre carbonato potásico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recrystalizó en el seno de tolueno/hexano para proporcionar 11,1 g de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)pentanamida en forma de un sólido de color marrón claro.

Parte B

Se usó el método descrito en la Parte B del Ejemplo 25 con la modificación de que la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se obtuvo 2-butil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,2 g) en forma de un aceite de color oscuro.

Parte C

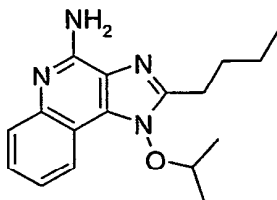
Se usaron los métodos descritos en las partes C y D del Ejemplo 20 para oxidar y aminor 2-butil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,2 g, 12,5 mmol) con las siguientes modificaciones. La reacción de oxidación se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La reacción con isocianato de tricloroacetilo (2,2 ml, 19 mmol) se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche y la reacción de metóxido sódico se agitó durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con metanol (5 ml) que formó un sólido, que se recogió por filtración y se recrystalizó en el seno de metanol/agua y se secó durante la noche en una estufa con vacío a 70°C para proporcionar 0,946 g de 2-butil-1-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales dorados, temperatura de fusión 197-199°C

MS(APCI)*m/z* 271 (*M*+*H*⁺);

Anal. calculado para C₁₅H₁₈N₄O: C, 66,64; H, 6,71; N, 20,72. Encontrado: C, 66,52; H, 6,47; N, 20,86.

Ejemplo 28

2-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Se siguió el método de la Parte B del Ejemplo 25 usando hidrocloreuro de *O*-isopropilhidroxilamina (2,4 g, 21 mmol) en lugar de hidrocloreuro de *O*-metilhidroxilamina para tratar *N*-(4-cloroquinolin-3-il)pentanamida (4,5 g, 17 mmol) con la modificación de que la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se obtuvo 2-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,5 g) en forma de un aceite de color oscuro.

Parte B

Se usó el método de la Parte C del Ejemplo 20 para oxidar 2-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,5 g, 12 mmol) con la modificación de que se usó hidróxido sódico acuoso (35 ml de 15% peso/peso) en lugar de bicarbonato sódico acuoso saturado durante el procedimiento de fabricación.

Parte C

Se usó el método de la Parte D del Ejemplo 20 para aminor el material de la Parte B con las siguientes modificaciones. La reacción con isocianato de tricloroacetilo (2,2 ml, 19 mmol) se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Un análisis por LC/MS indicaba que la reacción era incompleta, y se añadió isocianato de tricloroacetilo adicional (2,2 ml). La reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente, y después se sometió a la reacción con metóxido sódico y se agitó durante la noche. La separación cromatográfica se llevó a cabo inmediatamente después de que la mezcla de reacción con metóxido sódico se hubiera concentrado a presión reducida. El aceite de color oscuro resultante se disolvió en diclorometano (50 ml) y se trató con exceso de cloruro de hidrógeno 1 N en éter dietílico. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se agitó con diclorometano. El sólido resultante se disolvió en metanol (50 ml) y se agitó con exceso de hidróxido potásico 0,5 N en metanol durante dos horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se recrystalizó tres veces en el seno de metanol/agua, y se secó durante la noche en una estufa de vacío a 70°C para proporcionar 0,498 g de 2-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales blancuzcos, temperatura de fusión 118-

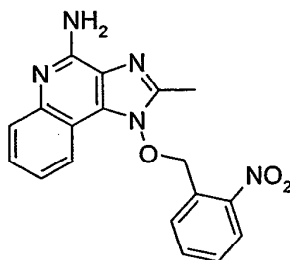
119 °C.

MS (APCI) m/z 299 ($M + H^+$);

Anal. calculado para $C_{17}H_{22}N_4O \cdot 0,08 H_2O$: C, 68,09; H, 7,45; N, 18,68. Encontrado: C, 67,75; H, 7,58; N, 18,64.

Ejemplo 29

- 5 2-metil-1-[(2-nitrobencil)oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

- Una mezcla de ácido benzohidroxámico (3,2 g, 23 mmol), hidróxido sódico acuoso (1,85 ml de 50% peso/peso, 23 mmol) y agua (10 ml) se agitaron y calentaron. Se añadió etanol (25 ml), y la solución resultante se dejó enfriar algo antes de la adición de bromuro de 2-nitrobencilo (5,0 g, 23 mmol) y etanol adicional (aproximadamente 25 ml). La solución se calentó entonces a reflujo durante dos horas, y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron diclorometano (100 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (25 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml), se secaron sobre carbonato potásico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante de color amarillo (4,0 g) se disolvió en etanol (25 ml) y ácido hidrocórico concentrado (5 ml), y la solución se calentó a reflujo durante una hora. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida, y el semi-sólido resultante de color blanco se agitó con éter dietílico (50 ml) y agua (35 ml) durante 15 minutos. La fracción acuosa se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,6 g de hidrocloruro de *O*-(2-nitrobencil)hidroxilamina.

Parte B

- Una solución de 3-amino-4-cloroquinolina (20,0 g, 112 ml) en diclorometano (125 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (47,0 ml, 0,336 mol) seguido por una solución de cloruro de acetilo (16,0 ml, 0,224 mol) en diclorometano (45 ml), que se añadió gota a gota. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Un análisis por LC/MS indicó la presencia de material de partida, y se añadió cloruro de acetilo adicional (4 ml, 56 mmol). La reacción se agitó durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), y la mezcla se agitó durante tres días. La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(4-cloroquinolin-3-il)acetamida en forma de un sólido de color rojo oscuro.

Parte C

- Se siguió el método de la Parte B del Ejemplo 20 usando *N*-(4-cloroquinolin-3-il)acetamida (10,6 g, 48,0 mmol) en lugar de 4-cloroquinolin-3-ilformamida e hidrocloruro de *O*-(2-nitrobencil)hidroxilamina (10,8 g, 52,8 mmol) en lugar de hidrocloruro de *O*-etilhidroxilamina en isopropanol (120 ml). Se llevó a cabo purificación cromatográfica eluyendo con 5% de metanol en diclorometano que contenía 2 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente para proporcionar 7,6 g de 2-metil-1-[(2-nitrobencil)oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte D

- Se usó el método de la Parte C del Ejemplo 20 para oxidar 2-metil-1-[(2-nitrobencil)oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,0 g, 6,0 mmol) con las siguientes modificaciones. Al bicarbonato sódico acuoso saturado (35 ml) usado durante el procedimiento de fabricación se añadió hidróxido sódico acuoso (2 ml de 50% peso/peso), y se añadió metanol a las extracciones con diclorometano para proporcionar una solución homogénea.

Parte E

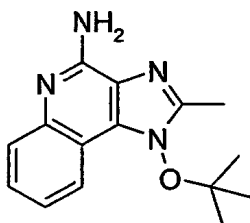
- Se usó el método de la Parte D del Ejemplo 20 para aminorar el material de la Parte D usando las siguientes modificaciones. La reacción con isocianato de tricloroacetilo se agitó durante cuatro días. Después de la reacción con metóxido sódico, la solución se concentró a presión reducida, el residuo se agitó con metanol (15 ml), se recogió por filtración, y se recristalizó en el seno de metanol/agua (75 ml). Se llevó a cabo una segunda recristalización después de filtración en caliente del producto en metanol (150 ml). El filtrado se concentró a 50 ml, y se añadió agua

(5 ml). Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se secaron durante la noche en una estufa de vacío a 70°C para proporcionar 0,370 g de 2-metil-1-[(2-nitrobenzil)oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color amarillo, temperatura de fusión 215-217°C. MS (APCI) *m/z* 350 (*M* + *H*⁺);

Anal. calculado para C₁₈H₁₅N₅O₃: C, 61,89; H, 4,33; N, 20,05. Encontrado: C, 61,61; H, 4,08; N, 19,93.

5 Ejemplo 30

1-*ter*-butoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

10 Se siguió el método de la Parte B del Ejemplo 25 usando hidrocloreuro de *O*-(*ter*-butil)hidroxilamina (2,0, 16 mmol) en lugar de hidrocloreuro de *O*-metilhidroxilamina para tratar *N*-(4-cloroquinolin-3-il)acetamida (3,2 g, 14,5 mmol) con la modificación de que la reacción se calentó a reflujo durante tres horas. Después del procedimiento de fabricación, el aceite resultante de color azul se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5% de metanol en diclorometano que contenía 5 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente) para proporcionar 1,92 g de 1-*ter*-butoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un aceite de color azul.

15 Parte B

Se usó el método de la Parte C del Ejemplo 20 para oxidar 1-*ter*-butoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,67 g, 6,54 mmol) con la modificación de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y después se agitó con diclorometano (25 ml) y solución de hidróxido sódico acuoso (10 ml de 15% peso/peso) durante 15 minutos.

20 Parte C

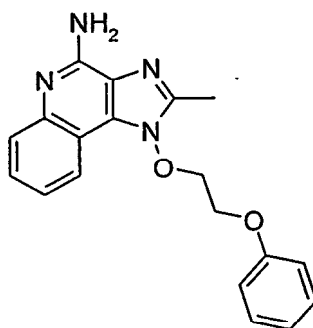
A una solución de material de la Parte B en diclorometano (75 ml), se añadió isocianato de tricloroacetilo (1,2 ml, 0,010 ml) y la reacción se agitó 45 minutos a temperatura ambiente. Un análisis por LC/MS indicó que la reacción era incompleta y se añadió una adición de isocianato de tricloroacetilo (0,50 ml). La reacción se agitó durante una hora y se añadió metanol (20 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (25 ml) y se añadió metóxido sódico (0,5 ml de una solución 4,5 N en metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se presentó un sólido. La mezcla se enfrió durante una hora a 0°C, y el sólido se recogió por filtración, se recrystalizó en el seno de metanol/agua, y se secó durante la noche en una estufa de vacío a 70°C para proporcionar 0,560 g de 1-*ter*-butoxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color blanco, temperatura de fusión 255-257°C.

30 MS (APCI) *m/z* 271 (*M* + *H*⁺);

Anal. calculado para C₁₅H₁₈N₄O: C, 66,64; H, 6,71; N, 20,72. Encontrado: C, 66,46; H, 6,64; N, 20,94.

Ejemplo 31

2-metil-1-(2-fenoxietoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Se usó el método de la Parte B del Ejemplo 25 para tratar *N*-(4-cloroquinolin-3-il)acetamida (2,9 g, 13 mmol) con hidrocloreto de *O*-(2-fenoxietil)hidroxilamina (2,5 g, 13 mmol) en lugar de hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina con la modificación de que la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se obtuvo 2-metil-1-(2-fenoxietoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,7 g) en forma de un aceite de color oscuro.

Parte B

Se usó el método de la Parte C del Ejemplo 20 para oxidar 2-metil-1-(2-fenoxietoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,7 g, 8,5 mmol) con la modificación de que se usó hidróxido sódico acuoso (35 ml de 15% peso/peso) en lugar de bicarbonato sódico acuoso saturado durante el procedimiento de fabricación.

Parte C

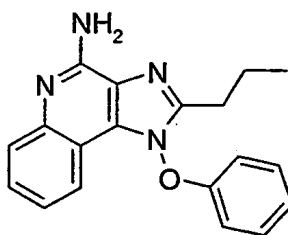
Se usó el método de la Parte D del Ejemplo 20 para aminorar 2-metil-1-(2-fenoxietoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,6 g, 7,8 mmol) usando las siguientes modificaciones. La reacción con metóxido sódico se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo la purificación cromatográfica y el sólido resultante de color amarillo (1,7 g) se recrystalizó dos veces en el seno de tolueno caliente (50 ml), metanol (25 ml) y agua (4 ml). Los cristales se secaron durante la noche en una estufa de vacío a 70°C para proporcionar 1,11 g de 2-metil-1-[(2-fenoxietoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color canela claro, temperatura de fusión 237-239°C.

MS (APCI) m/z 335 ($M + H^+$);

Anal. calculado para $C_{19}H_{18}N_4O_2 \cdot 0,10 H_2O$: C, 67,88; H, 5,46; N, 16,66. Encontrado: C, 67,52; H, 5,34; N, 16,51.

Ejemplo 32

1-fenoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Se siguió el método de la Parte B del Ejemplo 20 que usa *N*-(4-cloroquinolin-3-il)butiramida (3,5 g, 14 mmol) en lugar de 4-cloroquinolin-3-ilformamida e hidrocloreto de *O*-fenilhidroxilamina (2,3 g, 16 mmol) en lugar de hidrocloreto de *O*-etilhidroxilamina en isopropanol (100 ml). Se llevó a cabo la purificación cromatográfica eluyendo con 5% de metanol en diclorometano que contenía 2 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente para proporcionar 1,58 g de 1-fenoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido espumoso de color marrón.

Parte B

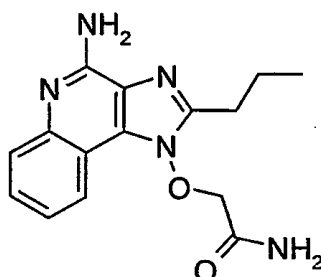
Se usó el método descrito en la Parte C del Ejemplo 18 para oxidar y aminorar 1-fenoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-

c]quinolina (1,58 g, 5,21 mmol) con la modificación de que se llevó a cabo la purificación cromatográfica eluyendo con 5% de metanol en diclorometano que contenía 2 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente. Sin purificación adicional se obtuvo 1-fenoxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

Calculado por HRMS (ESI) para $C_{19}H_{18}N_4O + H^+$: 319,1559, encontrado 319,1563.

5 Ejemplo 33

2-[4-amino-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi]acetamida



Parte A

Una solución de *N*-(4-cloroquinolin-3-il)butiramida (20,0 g, 80,4 mmol) e hidrocloreto de *O*-bencilhidroxilamina (16,0 g, 0,100 mol) en etanol (150 ml) se calentó a reflujo durante la noche y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se presentó un precipitado y la mezcla se enfrió a aproximadamente 0°C. El precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice ((eluyendo con 5% de metanol en diclorometano que contenía 3 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente) para proporcionar 1-(benciloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina y 2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ol.

15 Parte B

Una solución de 2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ol (2,0 g, 8,8 mmol), bromoacetamida (1,9 g, 14 mmol) y trietilamina (2,8 ml, 0,020 mmol) en THF (100 ml) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y al residuo se añadieron diclorometano (75 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml). La mezcla resultante se filtró para proporcionar 2,1 g de 2-[(2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)oxi]acetamida en forma de un sólido. La capa orgánica se separó, y se añadió metanol hasta que todos los sólidos se habían disueltos. La solución se secó entonces sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,13 g adicionales de material.

Parte C

Una solución de 2-(2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)oxi]acetamida (2,7 g, 9,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,2 g de un material con un 77% de pureza, 14 mmol). La reacción se agitó durante diez minutos a 0°C y durante una hora a temperatura ambiente. Un análisis por LC/MS indicó que la reacción no había tenido lugar; el material de partida era muy insoluble. Se añadió THF (40 ml) y la reacción se agitó durante 23 horas. Un análisis por LC/MS indicaba la presencia de material de partida y se añadió diclorometano (500 ml). La reacción se agitó durante siete horas, se dejó enfriar durante tres días, y después se concentró a presión reducida para proporcionar 2-[(5-óxido-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)oxi]acetamida.

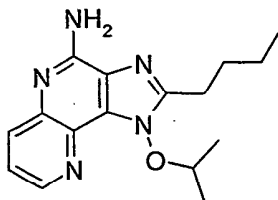
Parte D

Una suspensión del material de la Parte C en diclorometano (100 ml), se enfrió a aproximadamente 0°C. Con agitación, se añadió hidróxido amónico concentrado (35 ml), y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de bencenosulfonilo (2,1 ml, 17 mmol) en diclorometano (15 ml). Cuando la adición se había completado, la reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), y la mezcla se filtró para proporcionar un sólido de color canela. El sólido se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), se recrystalizó tres veces en el seno de metanol/agua, se secó durante la noche en una estufa de vacío a 70°C y se recrystalizó de nuevo en el seno de metanol/agua para proporcionar 2-[(4-amino-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)oxi]acetamida en forma de agujas de color canela, temperatura de fusión 192-194°C. MS (APCI) m/z 300 ($M + H^+$); Anal. calculado para $C_{15}H_{17}N_5O_2$: C, 60,19; H, 5,72; N, 23,40. Encontrado: C, 59,99; H, 5,46; N, 23,33.

Calculado por HRMS (ESI) para $C_{15}H_{17}N_5O_2 + H^+$: 300,1461, encontrado 300,1455.

Ejemplo 34

2-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina



Parte A

5 3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol (40 g, 0,2 mol) se disolvió en agua (80 ml) y trietilamina (60 ml), y la solución se añadió a una recipiente Parr. Se añadió platino sobre carbón (1,0 g de 5%) y la mezcla se agitó bajo hidrógeno a presión (40 psi, $2,8 \times 10^5$ Pa) durante la noche. El recipiente se presurizó de nuevo, y la mezcla se agitó bajo hidrógeno a presión durante cuatro horas. El recipiente se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de agente filtrante CELITE. La torta filtrante se lavó con agua y metanol y el filtrado se concentró a presión reducida hasta un volumen de 150 ml. Se formó un precipitado y se aisló por filtración para proporcionar 24,6 g de 3-amino[1,5]naftiridin-4-ol en forma de un sólido de color amarillo. La torta filtrante se lavó de nuevo con agua (500 ml a 80°C), y el filtrado se concentró hasta un volumen de 100 ml. Se formó un precipitado y se aisló por filtración para proporcionar 10,7 g de 3-amino[1,5]naftiridin-4-ol en forma de un sólido de color amarillo.

Parte B

15 A una suspensión agitada de 3-amino[1,5]naftiridin-4-ol (5,0 g, 31 mmol) y trietilamina (6,6 ml, 47 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de valerilo (4,4 ml, 37 mmol) en diclorometano (25 ml), y la reacción se agitó durante tres días a temperatura ambiente. Un análisis por LC/MS indicó que la reacción era completa después de 1,5 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se agitó con agua (100 ml) durante 15 minutos. El sólido resultante se aisló por filtración y se lavó con agua (100 ml) y éter dietílico (4 x 50 ml) para proporcionar 5,35 g de N-(4-hidroxi[1,5]naftiridin-3-il)pentanamida.

20 Parte C

Una mezcla de N-(4-hidroxi[1,5]naftiridin-3-il)pentanamida (2,5 g, 11 mmol), N-fenil-bis-(trifluorometanosulfonimida) (4,6 g, 13 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 16 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se calentó a 75°C durante una hora, y se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Un análisis por LC/MS indicó la presencia de material de partida, y la reacción se calentó a 75°C durante la noche y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre hielo (200 g) y se agitó durante una hora. Se presentó un sólido y se recogió por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2,7 g de trifluorometanosulfonato de 3-(pentanoilamino)[1,5]naftiridin-4-ilo en forma de un aceite de color marrón.

Parte D

30 Una solución de trifluorometanosulfonato de 3-(pentanoilamino)[1,5]naftiridin-4-ilo (2,7 g, 7,2 mmol), hidrócloruro de O-isopropilhidroxilamina (1,1 g, 9,9 mmol) e isopropanol (50 ml) se calentó a reflujo durante seis horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con diclorometano (100 ml) y carbonato sódico acuoso saturado (50 ml) durante 15 minutos. La capa orgánica se separó y se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto (2,3 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyendo con 5% de metanol en diclorometano que contenía 2 ml de hidróxido amónico acuoso por litro de eluyente) para proporcionar 0,40 g de 2-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en forma de un aceite.

Parte E

40 Una solución de 2-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina (0,40 g, 1,4 mmol) en diclorometano (25 ml) se enfrió hasta aproximadamente 0°C y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,42 g de un material con aproximadamente un 77% de pureza, 1,9 mmol). La reacción se agitó durante diez minutos a 0°C y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, y después se agitó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) durante 15 minutos. La capa orgánica se separó y se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,42 g de 2-butil-1-isopropoxi-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina en forma de un aceite de color amarillo.

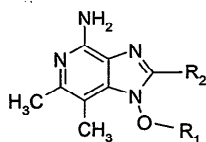
45 Parte F

A una solución enfriada (baño de hielo) del N-óxido de la Parte E en diclorometano (20 ml) se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,21 ml, 1,8 mmol). Después de 15 minutos el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora se añadió metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5

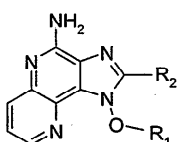
minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con metanol (10 ml) y metóxido sódico (0,5 ml de 25% en metanol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se concentró a presión reducida para proporcionar 2-butil-1-isopropoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-4-amina. Calculado por HRMS (ESI) para $C_{16}H_{21}N_5O + H^+$: 300,1824, encontrado 300,1824.

5 Compuestos ejemplares

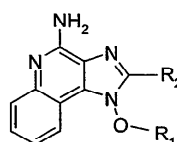
Ciertos compuestos ejemplares incluidos algunos de los descritos anteriormente en los Ejemplos, tienen las siguientes Fórmulas (LII, LIII, LIV, LV, LVI o LVII) y los sustituyentes R_1 y R_2 siguientes, en donde cada línea de la tabla se emparejan con la Fórmula LII, LIII, LIV, LV, LVI o LVII para representar un compuesto específico.



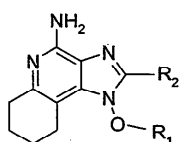
LII



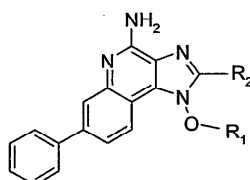
LIII



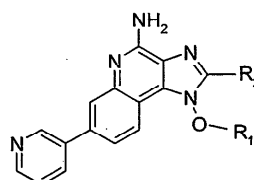
LIV



LV



LVI



LVII

10

R_1	R_2
metilo	hidrógeno
metilo	metilo
metilo	etilo
metilo	<i>n</i> -propilo
metilo	<i>n</i> -butilo
metilo	metoximetilo
metilo	etoximetilo
metilo	2-metoxietilo
metilo	hidroximetilo
metilo	2-hidroxietilo
metilo	3-hidroxipropilo
metilo	isopropilo
metilo	<i>sec</i> -butilo
metilo	<i>ter</i> -butilo
metilo	isopropenilo
metilo	ciclopentilo
metilo	ciclohexilo
metilo	1-hidroxietilo

metilo	2-hidroxi-1-metiletilo
metilo	tetrahidrofuran-3-ilo
metilo	tetrahidropiran-4-ilo
etilo	hidrógeno
etilo	metilo
etilo	etilo
etilo	<i>n</i> -propilo
etilo	<i>n</i> -butilo
etilo	metoximetilo
etilo	etoximetilo
etilo	2-metoxietilo
etilo	hidroximetilo
etilo	2-hidroxietilo
etilo	3-hidroxipropilo
etilo	isopropilo
etilo	<i>sec</i> -butilo
etilo	<i>ter</i> -butilo
etilo	isopropenilo
etilo	ciclopentilo
etilo	ciclohexilo
etilo	1-hidroxietilo
etilo	2-hidroxi-1-metiletilo
etilo	tetrahidrofuran-3-ilo
etilo	tetrahidropiran-4-ilo
<i>n</i> -propilo	hidrógeno
<i>n</i> -propilo	metilo
<i>n</i> -propilo	etilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -butilo
<i>n</i> -propilo	metoximetilo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo
<i>n</i> -propilo	2-metoxietilo
<i>n</i> -propilo	hidroximetilo
<i>n</i> -propilo	2-hidroxietilo
<i>n</i> -propilo	3-hidroxipropilo

<i>n</i> -propilo	isopropilo
<i>n</i> -propilo	<i>sec</i> -butilo
<i>n</i> -propilo	<i>ter</i> -butilo
<i>n</i> -propilo	isopropenilo
<i>n</i> -propilo	ciclopentilo
<i>n</i> -propilo	ciclohexilo
<i>n</i> -propilo	1-hidroxietilo
<i>n</i> -propilo	2-hidroxi-1-metiletilo
<i>n</i> -propilo	tetrahidrofuran-3-ilo
<i>n</i> -propilo	tetrahidropiran-4-ilo
isopropilo	hidrógeno
isopropilo	metilo
isopropilo	etilo
isopropilo	<i>n</i> -propilo
isopropilo	<i>n</i> -butilo
isopropilo	metoximetilo
isopropilo	etoximetilo
isopropilo	2-metoxietilo
isopropilo	hidroximetilo
isopropilo	2-hidroxietilo
isopropilo	3-hidroxipropilo
isopropilo	isopropilo
isopropilo	<i>sec</i> -butilo
isopropilo	<i>ter</i> -butilo
isopropilo	isopropenilo
isopropilo	ciclopentilo
isopropilo	ciclohexilo
isopropilo	1-hidroxietilo
isopropilo	2-hidroxi-1-metiletilo
isopropilo	tetrahidrofuran-3-ilo
isopropilo	tetrahidropiran-4-ilo
<i>n</i> -butilo	hidrógeno
<i>n</i> -butilo	metilo
<i>n</i> -butilo	etilo
<i>n</i> -butilo	<i>n</i> -propilo

<i>n</i> -butilo	<i>n</i> -butilo
<i>n</i> -butilo	metoximetilo
<i>n</i> -butilo	etoximetilo
<i>n</i> -butilo	2-metoxietilo
<i>n</i> -butilo	hidroximetilo
<i>n</i> -butilo	2-hidroxietilo
<i>n</i> -butilo	3-hidroxipropilo
<i>n</i> -butilo	isopropilo
<i>n</i> -butilo	<i>sec</i> -butilo
<i>n</i> -butilo	<i>ter</i> -butilo
<i>n</i> -butilo	isopropenilo
<i>n</i> -butilo	ciclopentilo
<i>n</i> -butilo	ciclohexilo
<i>n</i> -butilo	1-hidroxietilo
<i>n</i> -butilo	2-hidroxi-1-metiletilo
<i>n</i> -butilo	tetrahidrofuran-3-ilo
<i>n</i> -butilo	tetrahidropiran-4-ilo
isobutilo	hidrógeno
isobutilo	metilo
isobutilo	etilo
isobutilo	<i>n</i> -propilo
isobutilo	<i>n</i> -butilo
isobutilo	metoximetilo
isobutilo	etoximetilo
isobutilo	2-metoxietilo
isobutilo	hidroximetilo
isobutilo	2-hidroxietilo
isobutilo	3-hidroxipropilo
isobutilo	isopropilo
isobutilo	<i>sec</i> -butilo
isobutilo	<i>ter</i> -butilo
isobutilo	isopropenilo
isobutilo	ciclopentilo
isobutilo	ciclohexilo
isobutilo	1-hidroxietilo

isobutilo	2-hidroxi-1-metiletilo
isobutilo	tetrahidrofuran-3-ilo
isobutilo	tetrahidropiran-4-ilo
ciclohexilo	hidrógeno
ciclohexilo	metilo
ciclohexilo	etilo
ciclohexilo	<i>n</i> -propilo
ciclohexilo	<i>n</i> -butilo
ciclohexilo	metoximetilo
ciclohexilo	etoximetilo
ciclohexilo	2-metoxietilo
ciclohexilo	hidroximetilo
ciclohexilo	2-hidroxietilo
ciclohexilo	3-hidroxipropilo
ciclohexilo	isopropilo
ciclohexilo	<i>sec</i> -butilo
ciclohexilo	<i>ter</i> -butilo
ciclohexilo	isopropenilo
ciclohexilo	ciclopentilo
ciclohexilo	ciclohexilo
ciclohexilo	1-hidroxietilo
ciclohexilo	2-hidroxi-1-metiletilo
ciclohexilo	tetrahidrofuran-3-ilo
ciclohexilo	tetrahidropiran-4-ilo
bencilo	hidrógeno
bencilo	metilo
bencilo	etilo
bencilo	<i>n</i> -propilo
bencilo	<i>n</i> -butilo
bencilo	metoximetilo
bencilo	etoximetilo
bencilo	2-metoxietilo
bencilo	hidroximetilo
bencilo	2-hidroxietilo
bencilo	3-hidroxipropilo

bencilo	isopropilo
bencilo	<i>sec</i> -butilo
bencilo	<i>ter</i> -butilo
bencilo	isopropenilo
bencilo	ciclopentilo
bencilo	ciclohexilo
bencilo	1-hidroxietilo
bencilo	2-hidroxi-1-metiletilo
bencilo	tetrahidrofuran-3-ilo
bencilo	tetrahidropiran-4-ilo
fenilo	hidrógeno
fenilo	metilo
fenilo	etilo
fenilo	<i>n</i> -propilo
fenilo	<i>n</i> -butilo
fenilo	metoximetilo
fenilo	etoximetilo
fenilo	2-metoxietilo
fenilo	hidroximetilo
fenilo	2-hidroxietilo
fenilo	3-hidroxipropilo
fenilo	isopropilo
fenilo	<i>sec</i> -butilo
fenilo	<i>ter</i> -butilo
fenilo	isopropenilo
fenilo	ciclopentilo
fenilo	ciclohexilo
fenilo	1-hidroxietilo
fenilo	2-hidroxi-1-metiletilo
fenilo	tetrahidrofuran-3-ilo
fenilo	tetrahidropiran-4-ilo
3-fenilpropilo	hidrógeno
3-fenilpropilo	metilo
3-fenilpropilo	etilo
3-fenilpropilo	<i>n</i> -propilo

3-fenilpropilo	<i>n</i> -butilo
3-fenilpropilo	metoximetilo
3-fenilpropilo	etoximetilo
3-fenilpropilo	2-metoxietilo
3-fenilpropilo	hidroximetilo
3-fenilpropilo	2-hidroxietilo
3-fenilpropilo	3-hidroxipropilo
3-fenilpropilo	isopropilo
3-fenilpropilo	<i>sec</i> -butilo
3-fenilpropilo	<i>ter</i> -butilo
3-fenilpropilo	isopropenilo
3-fenilpropilo	ciclopentilo
3-fenilpropilo	ciclohexilo
3-fenilpropilo	1-hidroxietilo
3-fenilpropilo	2-hidroxi-1-metiletilo
3-fenilpropilo	tetrahidrofuran-3-ilo
3-fenilpropilo	tetrahidropiran-4-ilo
(piridin-3-il)metilo	hidrógeno
(piridin-3-il)metilo	metilo
(piridin-3-il)metilo	etilo
(piridin-3-il)metilo	<i>n</i> -propilo
(piridin-3-il)metilo	<i>n</i> -butilo
(piridin-3-il)metilo	metoximetilo
(piridin-3-il)metilo	etoximetilo
(piridin-3-il)metilo	2-metoxietilo
(piridin-3-il)metilo	hidroximetilo
(piridin-3-il)metilo	2-hidroxietilo
(piridin-3-il)metilo	3-hidroxipropilo
(piridin-3-il)metilo	isopropilo
(piridin-3-il)metilo	<i>sec</i> -butilo
(piridin-3-il)metilo	<i>ter</i> -butilo
(piridin-3-il)metilo	isopropenilo
(piridin-3-il)metilo	ciclopentilo
(piridin-3-il)metilo	ciclohexilo
(piridin-3-il)metilo	1-hidroxietilo

(piridin-3-il)metilo	2-hidroxi-1-metiletilo
(piridin-3-il)metilo	tetrahidrofuran-3-ilo
(piridin-3-il)metilo	tetrahidropiran-4-ilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	hidrógeno
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	metilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	etilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	<i>n</i> -propilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	<i>n</i> -butilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	metoximetilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	etoximetilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	2-metoxietilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	hidroximetilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	2-hidroxietilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	3-hidroxipropilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	isopropilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	<i>sec</i> -butilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	<i>ter</i> -butilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	isopropenilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	ciclopentilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	ciclohexilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	1-hidroxietilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	2-hidroxi-1-metiletilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	tetrahidrofuran-3-ilo
3-[(metanosulfonil)amino]propilo	tetrahidropiran-4-ilo
3-(acetilamino)propilo	hidrógeno
3-(acetilamino)propilo	metilo
3-(acetilamino)propilo	etilo
3-(acetilamino)propilo	<i>n</i> -propilo
3-(acetilamino)propilo	<i>n</i> -butilo
3-(acetilamino)propilo	metoximetilo
3-(acetilamino)propilo	etoximetilo
3-(acetilamino)propilo	2-metoxietilo
3-(acetilamino)propilo	hidroximetilo
3-(acetilamino)propilo	2-hidroxietilo
3-(acetilamino)propilo	3-hidroxipropilo

3-(acetilamino)propilo	isopropilo
3-(acetilamino)propilo	sec-butilo
3-(acetilamino)propilo	ter-butilo
3-(acetilamino)propilo	isopropenilo
3-(acetilamino)propilo	ciclopentilo
3-(acetilamino)propilo	ciclohexilo
3-(acetilamino)propilo	1-hidroxietilo
3-(acetilamino)propilo	2-hidroxi-1-metiletilo
3-(acetilamino)propilo	tetrahidrofuran-3-ilo
3-(acetilamino)propilo	tetrahidropiran-4-ilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	hidrógeno
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	metilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	etilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	n-propilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	n-butilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	metoximetilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	etoximetilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	2-metoxietilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	hidroximetilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	2-hidroxietilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	3-hidroxipropilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	isopropilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	sec-butilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	ter-butilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	isopropenilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	ciclopentilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	ciclohexilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	1-hidroxietilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	2-hidroxi-1-metiletilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	tetrahidrofuran-3-ilo
3-[(isopropilcarbonil)amino]propilo	tetrahidropiran-4-ilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	hidrógeno
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	metilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	etilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	n-propilo

3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	<i>n</i> -butilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	metoximetilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	etoximetilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	2-metoxietilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	hidroximetilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	2-hidroxietilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	3-hidroxipropilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	isopropilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	<i>sec</i> -butilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	<i>ter</i> -butilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	isopropenilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	ciclopentilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	ciclohexilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	1-hidroxietilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	2-hidroxi-1-metiletilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	tetrahidrofuran-3-ilo
3-[(ciclohexilcarbonil)amino]propilo	tetrahidropiran-4-ilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	hidrógeno
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	metilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	etilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	<i>n</i> -propilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	<i>n</i> -butilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	metoximetilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	etoximetilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	2-metoxietilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	hidroximetilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	2-hidroxietilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	3-hidroxipropilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	isopropilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	<i>sec</i> -butilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	<i>ter</i> -butilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	isopropenilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	ciclopentilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	ciclohexilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	1-hidroxietilo

3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	2-hidroxi-1-metiletilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	tetrahidrofuran-3-ilo
3-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]propilo	tetrahidropiran-4-ilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	hidrógeno
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	metilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	etilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	<i>n</i> -propilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	<i>n</i> -butilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	metoximetilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	etoximetilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	2-metoxietilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	hidroximetilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	2-hidroxietilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	3-hidroxipropilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	isopropilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	<i>sec</i> -butilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	<i>ter</i> -butilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	isopropenilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	ciclopentilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	ciclohexilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	1-hidroxietilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	2-hidroxi-1-metiletilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	tetrahidrofuran-3-ilo
3-[(isopropilamino)carbonilo]amino}propilo	tetrahidropiran-4-ilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	hidrógeno
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	metilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	etilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	<i>n</i> -propilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	<i>n</i> -butilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	metoximetilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	etoximetilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	2-metoxietilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	hidroximetilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	2-hidroxietilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	3-hidroxipropilo

2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	isopropilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	sec-butilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	ter-butilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	iso-propenilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	ciclopentilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	ciclohexilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	1-hidroxietilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	2-hidroxi-1-metiletilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	tetrahidrofuran-3-ilo
2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo	tetrahidropiran-4-ilo

Se ha encontrado que los compuestos de la invención modulan la biosíntesis de citocina al inducir la producción de interferón α y/o de factor α de la necrosis tumoral en células humanas cuando se ensaya usando el método descrito a continuación.

INDUCCION DE CITOCINA EN CÉLULAS HUMANAS

Un sistema de células sanguíneas humanas in vitro se usa para evaluar inducción de citocina. La actividad se basa en la medida de interferón (α) y del factor (α) de necrosis del tumor (IFN- α y TNF- α , respectivamente) secretado en el medio de cultivo descrito por Testerman et al. en "Citokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", *Journal of Leukocyte Biology*, 58, 365-372 (septiembre, 1995).

Preparación de células sanguíneas para cultivo

Sangre con todos sus componentes de donantes humanos sanos se recoge por punción en vena en tubos al vacío o jeringas que contienen AEDT. Las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) se separan de la sangre con todos sus componentes mediante la centrifugación con gradiente de densidad que usa HISTOPAQUE-1077 (Sigma, San Luis, MO) o Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences Piscataway, NJ). La sangre con todos sus componentes se diluye 1:1 con solución salina tamponada de fosfato de Dulbecco (PDBS) o Solución de Sales equilibrada de Hank (HBSS). Alternativamente, la sangre con todos sus componentes se coloca en tubos de vidrio poroso para centrifugas Accuspin (Sigma) o LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL) que contienen un medio con gradiente de densidad. La capa de PBMC se recoge y se lava dos veces con DPBS o HBSS y se vuelven a suspender a 4×10^6 células/ml en RPMI completa. La suspensión de PBMC se añade a placas de fondo plano de 96 pocillos de cultivo de tejido estéril que contienen un volumen igual de compuesto de ensayo que contiene medio completo de RPMI.

Preparación del compuesto

Los compuestos se solubilizan en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debería superar una concentración final de 1% para la adición de los pocillos de cultivo. Los compuestos se ensayan generalmente a concentraciones que oscilan desde 30-0,014 μ M. Los controles incluían muestras de células con sólo medios, muestra de células con sólo DMSO (sin compuesto) y muestras de células con compuesto de referencia.

Incubación

La solución del compuesto de ensayo se añade a 60 μ M al primer pocillo que contenía RPMI completo y diluciones con series de 3 veces se hacen en los pocillos. La suspensión de PBMC se añade después a los pocillos en un volumen igual, llevando las concentraciones de compuesto de ensayo al intervalo deseado (normalmente 30-0,014 μ M). La concentración final de suspensión de PBMC es de 2×10^6 células/ml. Las placas se cubren con tapas estériles de plástico, se mezclan suavemente y después se incuban durante 18 horas a 24 horas a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Separación

Después de la incubación, las placas se centrifugan durante 10 minutos a 1000 rpm (aproximadamente $200 \cdot g$) a 4°C. El sobrenadante del cultivo sin células se retira y se transfiere a tubos estériles de polipropileno. Las muestras

se mantienen de -30°C a -70°C hasta su análisis. Las muestras se analizan en cuanto a IFN- α por ELISA y en cuanto a TFN- α por Ensayo IGEN/BioVeris.

Análisis de interferón (α) y Factor (α) de Necrosis Tumoral

5 La concentración de IFN- α se determinó con un ELISA emparejado colorimétrico multi-subtipo humano (Número de Catálogo 41105) de PBL Biomedical Laboratories, Piscataway, NJ. Los resultados se expresan en pg/ml.

La concentración de TFN- α se determina por inmunoensayo ORIGEN de la serie M y se leyó en un analizador IGEN M-8 de BioVeris Corporation, anteriormente conocido como IGEN International, Gaithersburg, MD. El inmunoensayo usa una captura de TFN- α humano y detección del par anticuerpo (Números de Catálogo AHC3419 y AHC3712) de Biosource International, Camarillo, CA. Los resultados se expresan en pg/ml.

10 Datos del Ensayo y Análisis

En total, la salida de datos del ensayo consiste en los valores de la concentración de TFN- α e IFN- α (eje de las "y") como una función de la concentración del compuesto (eje de las "x").

15 El análisis de los datos tiene dos etapas. En primer lugar, el mayor del DMSO medio (pocillos de control con DMSO) o el valor de fondo experimental (normalmente 20 pg/ml para IFN- α y 40 pg/ml para TFN- α) se resta de cada lectura. Si cualquiera de los valores negativos resulta de haberle restado el valor de fondo la lectura se identifica con "**", y se anota como no fiablemente detectable. En posteriores cálculos y estadísticas, "**" se trata como un cero. En segundo lugar, todos los valores restados del valor de fondo se multiplican por una simple relación de ajuste para disminuir la variabilidad experimento a experimento. La relación de ajuste es el área de I compuesto de referencia en el nuevo experimento dividido entre el área esperada del compuesto de referencia basado en los pasados 61 experimentos (lecturas sin ajustar). Este resultado en el escalado de la lectura (eje de las "y") para los nuevos datos sin cambiar la forma de la curva dosis-respuesta. El compuesto de referencia usado es 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidratado (patente de EE.UU. n° 5.352.784; Ejemplo 91) y el área esperada es la suma de los valores de la dosis media de los pasados 61 experimentos.

25 La mínima concentración eficaz se calcula en base a lo sustraído del valor fondo, resultados ajustados a la referencia para un experimento y compuesto determinados. La concentración eficaz mínima (μ molar) es la más baja de las concentraciones de compuesto ensayadas que induce una respuesta sobre una concentración de citocina fija para la citocina ensayada (normalmente 20 pg/ml para IFN- α y 40 pg/ml para TNF- α). La respuesta máxima es la cantidad máxima de citocina (pg/ml) producidos en la dosis-respuesta.

INDUCCIÓN DE CITOCINA EN CÉLULAS HUMANAS

30 (Rastreo de alto rendimiento)

El método de ensayo de la INDUCCIÓN DE CITOCINA EN CÉLULAS HUMANAS descrito anteriormente se modificó como sigue para el rastreo de alto rendimiento.

Preparación de célula sanguínea para cultivo

35 Sangre con todos sus componentes de donantes humanos sanos se recoge por punción en vena en tubos al vacío o jeringas que contienen AEDT. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se separan de la sangre con todos sus componentes mediante la centrifugación con gradiente de densidad que usa HISTOPAQUE-1077 (Sigma, San Luis, MO) o Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences Piscataway, NJ). La sangre con todos sus componentes se coloca en tubos de vidrio poroso para centrifugas Accuspin (Sigma) o LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL) que contienen un medio con gradiente de densidad. La capa de PBMC se recoge y se lava dos veces con DPBS o HBSS y se vuelven a suspender a 4×10^6 células/ml en RPMI completa (2 veces la densidad celular final). La suspensión de PBMC se añade a placas de 96 pocillos de fondo plano de cultivo de tejido estéril.

Preparación del Compuesto

45 Los compuestos se solubilizan en dimetilsulfóxido (DMSO). Los compuestos se ensayan generalmente a concentraciones que oscilan desde 30 – 0,014 μ M. Los controles incluyen muestras de células con sólo medios, muestras celulares con sólo DMSO (sin compuesto), y muestras de células con un compuesto de referencia 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidrato (patente de EE.UU. n° 5.352.784; Ejemplo 91) en cada placa. La solución de compuesto de ensayo se añade a 7,5 mM al primer pocillo de una placa de dosificación y se hacen diluciones con series de 3 veces para las 7 concentraciones posteriores en DMSO. Medio completo RPMI se añade después a las diluciones de compuestos de ensayo para alcanzar una concentración final de compuesto de más de 2 veces (60-0,028 μ M) que el intervalo de concentración final ensayada.

Incubación

La solución de compuesto se añade después a los pocillos que contienen la suspensión de PBMC llevando las concentraciones de compuesto de ensayo al intervalo deseado (normalmente $30 - 0,014 \mu\text{M}$) y la concentración de DMSO al 0,4%. La concentración final de suspensión de PBMC es de 2×10^6 células/ml. Las placas se cubren con tapas estériles de plástico, se mezclan suavemente y después se incuban durante 18 a 24 horas a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Separación

Después de la incubación, las placas se centrifugan durante 10 minutos a 1000 rpm (aproximadamente 200 g) a 4°C . Las placas de 96 pocillos MSD MULTI-SPOT de Panel Humano 4-plex son pre-revestidos con los anticuerpos de captura apropiados por MesoScale Discovery, Inc. (MSD, Gaithersburg, MD). Los sobrenadantes del cultivo sin células se retiran y se transfieren a las placas de MSD. Las muestras recientes se ensayan típicamente, aunque pueden mantenerse de -30°C a -70°C hasta el análisis.

Análisis de Interferón- α y de Factor- α de la Necrosis del Tumor

Las placas de MSD MULTI-SPOT contienen dentro de cada pocillo anticuerpos de captura para TNF- α humano e IFN- α humano que han sido pre-revestidos en sitios específicos. Cada pocillo contiene cuatro sitios: un sitio anticuerpo (MSD) de captura de TNF- α humano, un sitio anticuerpo (PBL Biomedical Laboratories, Piscataway, NJ) de captura de IFN- α humano, y dos sitios de seroalbúmina bovina inactiva. El par de anticuerpos de captura y detección de TNF- α humano es de MesoScale Discovery. El anticuerpo multi-subtipo de IFN- α humano (PBL Biomedical Laboratories) captura todos los subtipos IFN- α excepto IFN- α F (IFNA 21). Los patrones consisten en TNF- α humano recombinante (R&D Systems, Minneapolis, MN) e IFN- α (PBL Biomedical Laboratories). Las muestras y patrones separados se añaden en el momento del análisis a cada placa MSD. Dos anticuerpos de detección de IFN- α humano (nº de cat. Nº 21112 & 21100, PBL) se usan en una relación de dos a uno (peso:peso) a cada uno para determinar las concentraciones IFN- α . Los anticuerpos de detección específica de citocina se etiquetan con el reactivo SULFO-TAG (MSD). Después de añadir anticuerpos de detección marcadas SULFO-TAG a los pocillos, cada uno de los niveles electroquimioluminiscentes de los pocillos se leen usando SECTOR HTS READER del MSD.

Datos de los ensayos y Análisis

En total, la salida de datos del ensayo consiste en los valores de la concentración de TNF- α o IFN- α (eje de las "y") como una función de la concentración del compuesto (eje de las "x").

El escalado en la placa adecuada se realiza dentro de un experimento dado con el objeto de reducir la variabilidad placa a placa asociada dentro del mismo experimento. En primer lugar, el mayor del DMSO medio (pocillos de control con DMSO) o el valor de fondo experimental (normalmente 20 pg/ml para IFN- α y 40 pg/ml para TNF- α) se resta de cada lectura. Los valores negativos que pueden resultar de haberle restado el valor de fondo se evalúan como cero. Cada placa dentro de un experimento dado tiene un compuesto de referencia que sirve como control. Este control se usa para calcular un área esperada media bajo la curva a través de todas las placas en el ensayo. Un factor de escala en las placas adecuadas se calcula para cada placa como una relación del área del compuesto de referencia en la placa particular frente al área esperada media del experimento completo. Los datos de cada placa se multiplican entonces por el factor de escala en placas adecuadas para todas las placas. Sólo se informa de los datos de las placas que sostienen un factor de escala de entre 0,5 y 2,0 (para ambas citocinas IFN- α y TNF- α). Los datos de las placas con factores de escala fuera del intervalo anteriormente mencionado se vuelven a ensayar hasta que aportan factores de escala dentro del intervalo anteriormente mencionado. El método anterior produce un escalado de los valores y sin alterar la forma de la curva. El compuesto de referencia usado es 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidrato (patente de EE.UU. nº 5.352.784; Ejemplo 91). El área media esperada es el área media a través de todas las placas son parte de un experimento dado.

También puede realizarse un segundo escalado para reducir la variabilidad entre experimentos (a través de experimentos múltiples). Todos los valores restados del valor de fondo se multiplican por una simple relación de ajuste para disminuir la variabilidad experimento a experimento. La relación de ajuste es el área del compuesto de referencia en el nuevo experimento dividido entre el área esperada del compuesto de referencia basado en la media de los experimentos previos (lecturas sin ajustar). Este resultado en el escalado de la lectura (eje de las "y") para los nuevos datos sin cambiar la forma de la curva dosis-respuesta. El compuesto de referencia usado es 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidrato (patente de EE.UU. nº 5.352.784; Ejemplo 91) y el área esperada es la suma de los valores de la dosis media de un promedio de los experimentos previos.

La mínima concentración eficaz se calcula en base a lo sustraído del valor de fondo, resultados ajustados a la referencia para un experimento y compuesto determinados. La concentración eficaz mínima (μmolar) es la más baja de las concentraciones de compuesto ensayadas lo que induce una respuesta sobre una concentración fija de citocina para la citocina ensayada (normalmente 20 pg/ml para IFN- α y 40 pg/ml para TNF- α). La respuesta máxima

es la cantidad máxima de citocina (pg/ml) producida en la dosis-respuesta.

Ciertos compuestos de la invención pueden modular la biosíntesis de citocina por inhibir la producción de factor α de necrosis tumoral (TNF- α) cuando se ensaya usando el método descrito más adelante.

INHIBICIÓN DE TNF- α EN CÉLULAS DE RATÓN

- 5 La estirpe Raw 264.7 de células macrófagas de ratón se usa para evaluar la capacidad de los compuestos para inhibir la producción del factor- α de necrosis tumoral (TNF- α) después de la estimulación con lipopolisacárido (LPS).

Ensayo de concentración simple:

Preparación de célula sanguínea para Cultivo

- 10 Las células Raw (ATCC) se recolectan mediante un raspado suave y después se cuentan. La suspensión de células se lleva a 3×10^5 células/ml en RPMI con 10% de suero bovino fetal (FBS). La suspensión de células (100 μ l) se añade a placas de cultivo de fondo plano de 96 pocillos de tejidos estériles (Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ). La concentración final de células es de 3×10^4 células/pocillo. Las placas se incuban durante 3 horas. Antes de la adición de compuesto de ensayo el medio se reemplaza con medio RPMI incoloro con 3% de FBS.

Preparación del Compuesto

- 15 Los compuestos se solubilizan en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debe superar una concentración final de 1% para adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se ensayan a 5 μ M. LPS (Lipolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) se diluye con RPMI incoloro a la concentración de EC₇₀ medida por un ensayo de dosis respuesta.

Incubación

- 20 A cada pocillo se añade una solución del compuesto de ensayo (1 μ l). Las placas se mezclan en un agitador de placas de microtitulación durante 1 minuto y después se colocan en un incubador. Veinte minutos después se añade la solución de LPS (1 μ l, concentración de EC₇₀ ~10 ng/ml) y las placas se mezclan durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incuban durante 18 a 24 horas a 37°C en una atmósfera con un 5% de dióxido de carbono.

Análisis de TNF- α

- 25 Después de la incubación, el sobrenadante se retira con una pipeta. La concentración de TNF- α se determina por ELISA usando un kit de TNF- α de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA). Los resultados se expresan en pg/ml. La expresión de TNF- α después de la estimulación con LPS se considera una respuesta 100%.

Ensayo dosis-respuesta:

Preparación de célula sanguínea para cultivo

- 30 Las células Raw (ATCC) se recolectan mediante un raspado suave y después se cuentan. La suspensión de células se lleva a 4×10^5 células/ml en RPMI con 10% de FBS. La suspensión de células (250 μ l) se añade a placas de cultivo de fondo plano de 48 pocillos de tejidos estériles (Costar, Cambridge, MA).

La concentración final de células es 1×10^5 células/pocillo. Las placas se incuban durante 3 horas. Antes de la adición del compuesto de ensayo el medio se reemplaza con medio RPMI incoloro con 3% de FBS.

- 35 Preparación del compuesto

Los compuestos se solubilizan en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debe superar una concentración final de 1% para la adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se ensayan a 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 5 y 10 μ M. LPS (Lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) se diluye con RPMI incoloro a la concentración EC₇₀ medida por el ensayo de respuesta a la dosis.

- 40 Incubación

Una solución del compuesto de ensayo (200 μ l) se añade a cada pocillo. Las placas se mezclan en un agitador de placas de microtitulación durante 1 minuto y después se colocan en un incubador. Veinte minutos después se añade la solución de LPS (200 μ l, concentración EC₇₀ de aproximadamente 10 ng/ml) y las placas se mezclan durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incuban durante 18 a 24 horas a 37°C en una atmósfera con 5% de dióxido de carbono.

- 45

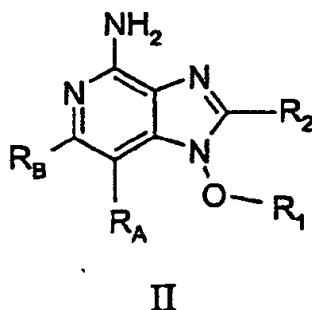
Análisis de TNF- α

Después de la incubación, el sobrenadante se retira con una pipeta. La concentración de TNF- α se determina por ELISA usando un kit de TNF- α de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA). Los resultados se expresan en pg/ml. La expresión de TNF- α después de estimulación con sólo LPS se considera una respuesta 100%.

- 5 Debe comprenderse que esta invención no pretende limitarse excesivamente a las realizaciones y ejemplos ilustrativos expuestos en este documento y que tales ejemplos y realizaciones se presentan sólo a modo de ejemplo con el alcance de la invención pensado para quedar limitado sólo por las reivindicaciones expuestas en este documento a continuación.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la siguiente Fórmula II:



en la que:

5 R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- R₄,
- X-R₅,
- X-N(R₆)-Y-R₄,
- X"-C(R₇)-N(R₉)-R₄,
- X-O-C(R₇)-N(R₆)-R₄,
- X-S(O)₂-N(R₆)-R₄, y
- X-O-R₄;

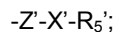
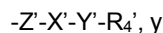
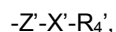
R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo,
- alquenilo,
- arilo,
- heteroarilo,
- heterociclilo,
- alquil-Z-alquilenilo,
- aril-Z-alquilenilo,
- alquenil-Z-alquilenilo, y

alquilo o alquenilo sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por:

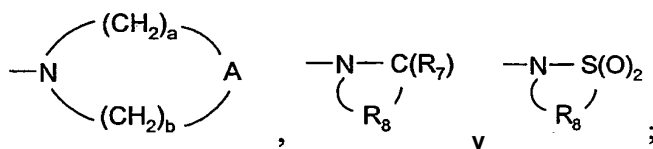
- hidroxi,
- halógeno,
- N(R₆)₂,
- C(R₇)-N(R₆)₂,
- S(O)₂-N(R₆)₂,
- N(R₆)-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
- N(R₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀,

- 5
- C(O)-alquilo C₁₋₁₀,
 - C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀,
 - N₃,
 - arilo,
 - heteroarilo,
 - heterociclilo,
 - C(O)-arilo,
 - C(O)-heteroarilo,
 - N(R₆)-C(R₇)-arilo,
- 10
- N(R₆)-S(O)₂-arilo,
 - O-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
 - O-C(R₇)-arilo,
 - O-C(R₇)-N(R₆)-alquilo C₁₋₁₀, y
 - O-C(R₇)-N(R₆)-arilo;
- 15
- R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - alquilo,
 - alquenilo,
- 20
- alcoxi,
 - alquiltio, y
 - N(R₁₂)₂;
- 25
- o si se toman juntos, R_A y R_B forman un anillo benceno o piridina condensado que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R, o sustituido con un grupo R₃, o sustituido con un grupo R₃ y un grupo R, o sustituido con un grupo R₃ y dos grupos R;
- o si se toman juntos, R_A y R_B forman un anillo ciclohexeno o tetrahidropiridina condensado que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos R;
- R se selecciona del grupo constituido por:
- 30
- halógeno,
 - hidroxi,
 - alquilo,
 - alquenilo,
 - haloalquilo,
 - alcoxi,
- 35
- alquiltio, y
 - N(R₁₂)₂;
- R₃ se selecciona del grupo constituido por:
- Z'-R₄'



R_4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo en los que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino, (arilalquilenil)amino, dialquilamino, y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo, con la condición de que cuando R_4 es un grupo alquilo sustituido y el sustituyente contiene un heteroátomo que se une directamente al grupo alquilo después de que el grupo alquilo contiene al menos dos carbonos entre el sustituyente y el átomo de oxígeno al que se une el R_1 ;

R_5 se selecciona del grupo constituido por:



X es alquilenilo C_{2-20} ;

X'' es alquilenilo C_{1-20} ;

Y se selecciona del grupo constituido por $-C(R_7)-$, $-C(R_7)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-N(R_6)-$ y $-C(R_7)-N(R_9)-$;

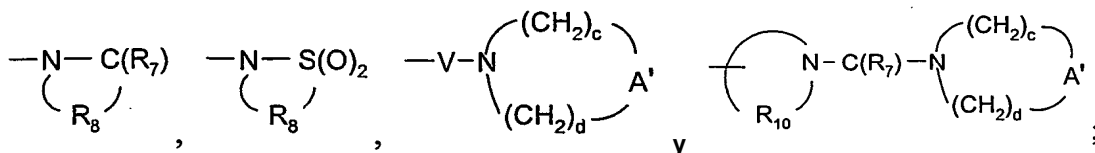
Z se selecciona del grupo constituido por $-O-$ y $-S(O)_{0-2}-$;

A se selecciona del grupo constituido por $-CH(R_6)-$, $-O-$, $-N(R_6)-$, $-N(Y-R_4)-$ y $-N(X-N(R_6)-Y-R_4)-$;

a y b son independientemente números enteros de 1 a 4 con la condición de que cuando A es $-O-$, $-N(R_6)-$, $-N(Y-R_4)-$, o $-N(X-N(R_6)-Y-R_4)-$ entonces a y b son independientemente números enteros de 2 a 4;

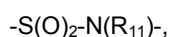
R_4' se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo, y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo, y heterociclilo, oxo;

R_5' se selecciona del grupo constituido por:

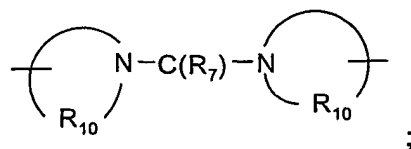
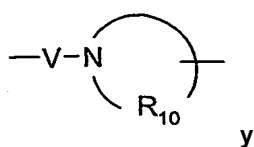
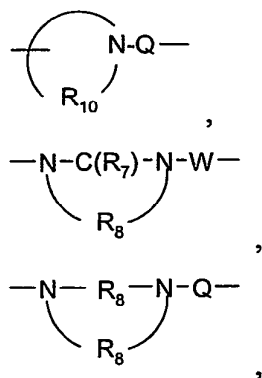


X' se selecciona del grupo constituido por grupos alquilenilo, alquenilenilo, alquinilenilo, arilenilo, heteroarilenilo, y heterociclilenilo en donde los grupos alquilenilo, alquenilenilo y alquinilenilo pueden ser opcionalmente interrumpidos o terminados con arilenilo, heteroarilenilo o heterociclilenilo y opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos $-O-$;

Y' se selecciona del grupo constituido por:



$\text{-C(R}_7\text{)-}$,
 $\text{-C(R}_7\text{)-O-}$,
 $\text{-O-C(R}_7\text{)-}$,
 -O-C(O)-O- ,
 $\text{-N(R}_{11}\text{)-Q-}$,
 $\text{-C(R}_7\text{)-N(R}_{11}\text{)-}$,
 $\text{-O-C(R}_7\text{)-N(R}_{11}\text{)-}$,
 $\text{-C(R}_7\text{)-N(OR}_{12}\text{)-}$,



Z' es un enlace o -O-;

A' se selecciona del grupo constituido por $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ y $-\text{N}(\text{R}_4')$;

Q se selecciona del grupo constituido por un enlace, -C(R₇)-, -C(R₇)-C(R₇)-, -S(O)₂-, -C(R₇)-N(R₁₁)-W-, -S(O)₂-N(R₁₁)-, -C(R₇)-O- y -C(R₇)-N(OR₁₂)-;

V se selecciona del grupo constituido por $-C(R_7)-$, $-O-C(R_7)-$, $-N(R_{11})-C(R_7)-$ y $-S(O)_2-$;

W se selecciona del grupo constituido por un enlace, $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

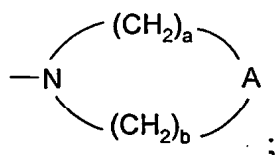
c y d son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que $c + d \leq 7$, y cuando A' es $-O$ - o $-N(R4')$ - entonces c y d son independientemente números enteros de 2 a 4;

R₆ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo;

R₇ se selecciona del grupo constituido por =O y =S;

R₈ es alquileo C₂₋₇;

R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo; o R₉ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se enlaza R₉ puede unirse para formar el grupo

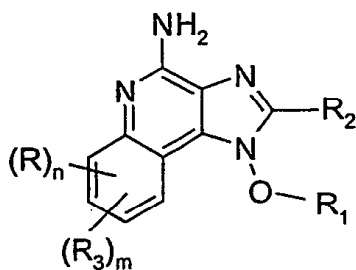


R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

R₁₁ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alquileo C₂₋₁₀ y arilo-alqueno C₁₋₁₀; y

- 5 R₁₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;
o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable

2.- El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de Fórmula IV:



IV

10 en la que:

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- R₄,
- X-R₅,
-X-N(R₆)-Y-R₄,
15 -X''-C(R₇)-N(R₉)-R₄,
-X-O-C(R₇)-N(R₆)-R₄,
-X-S(O)₂-N(R₆)-R₄, y
-X-O-R₄;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- 20 hidrógeno,
alquilo,
alqueno,
arilo,
heteroarilo,
25 heterociclilo,
alquil-Z-alquileo,
aril-Z-alquileo,

alquenil-Z-alquilenilo, y

alquilo o alquenido sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por:

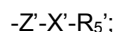
- hidroxi,
- halógeno,
- 5 -N(R₆)₂,
- C(R₇)-N-(R₆)₂,
- S(O)₂-N(R₆)₂,
- N(R₆)-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
- N(R₆)-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₀,
- 10 -C(O)-alquilo C₁₋₁₀,
- C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀,
- N₃,
- arilo,
- heteroarilo,
- 15 heterociclilo,
- C(O)-arilo,
- C(O)-heteroarilo,
- N(R₆)-C(R₇)-arilo,
- N(R₆)-S(O)₂-arilo,
- 20 -O-C(R₇)-alquilo C₁₋₁₀,
- O-C(R₇)-arilo,
- O-C(R₇)-N(R₆)-alquilo C₁₋₁₀, y
- O(C(R₇)-N(R₆)-arilo;

R se selecciona del grupo constituido por:

- 25 halógeno,
- hidroxilo,
- alquilo,
- alquenido,
- haloalquilo,
- 30 alcoxi,
- alquiltio, y
- N(R₁₂)₂;

R₃ se selecciona del grupo constituido por:

- Z'-R₄' ,
- 35 -Z'-X'-R₄' ,
- Z'-X'-Y'-R₄' , y

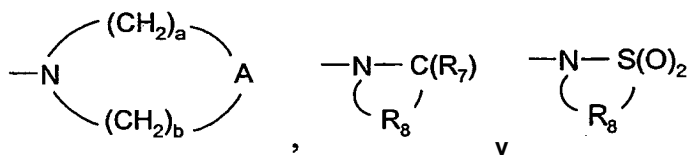


n es un número entero de 0 a 4;

m es 0 ó 1, con la condición de que cuando m es 1, n es 0, 1 ó 2;

R₄ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo en los que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino, (arilalquilenil)amino, dialquilamino, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo, con la condición de que cuando R₄ es un grupo alquilo sustituido y el sustituyente contiene un heteroátomo que se une directamente al grupo alquilo entonces el grupo alquilo contiene al menos dos carbonos entre el sustituyente y el átomo de oxígeno al que se une el R₁;

R₅ se selecciona del grupo constituido por:



X es alquilenilo C₂₋₂₀;

X'' es alquilenilo C₁₋₂₀;

Y se selecciona del grupo constituido por -C(R₇)-, -C(R₇)-O-, -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₆)- y -C(R₇)-N(R₉)-;

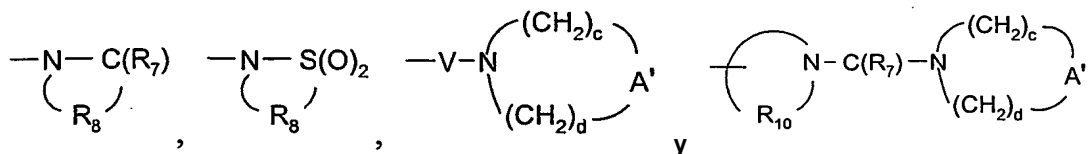
Z se selecciona del grupo constituido por -O- y -S(O)₀₋₂-;

A se selecciona del grupo constituido por -CH(R₆)-, -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)- y -N(X-N(R₆)-Y-R₄)-;

a y b son independientemente números enteros de 1 a 4 con la condición de que cuando A es -O-, -N(R₆)-, -N(Y-R₄)-, o -N(X-N(R₆)-Y-R₄)- entonces a y b son independientemente números enteros de 2 a 4;

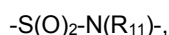
R₄' se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo, y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino, y heterociclilo, oxo;

R₅' se selecciona del grupo constituido por:



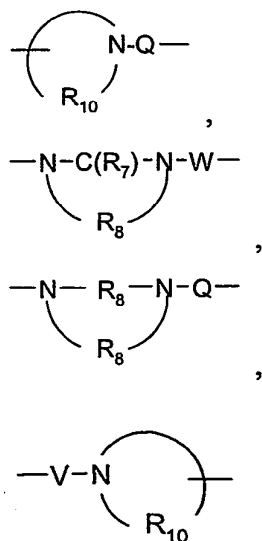
X' se selecciona del grupo constituido por grupos alquilenilo, alquilenilo, alquilenilo, arileno, heteroarileno, y heterociclileno en donde los grupos alquilenilo, alquilenilo y alquilenilo pueden ser opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y' se selecciona del grupo constituido por:



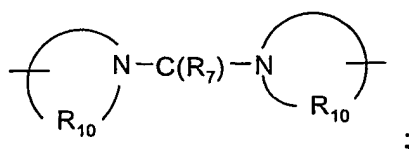
5

-C(R₇)-,
 -C(R₇)-O-,
 -O-C(R₇)-,
 -O-C(O)-O-,
 -N(R₁₁)-Q-,
 -C(R₇)-N(R₁₁)-,
 -O-C(R₇)-N(R₁₁)-,
 -C(R₇)-N(OR₁₂)-,



10

y



;

Z' es un enlace o -O-;

A' se selecciona del grupo constituido por -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂ y -N(R₄')-;

15

Q se selecciona del grupo constituido por un enlace, -C(R₇)-, -C(R₇)-C(R₇)-, -S(O)₂-, -C(R₇)-N(R₁₁)-W-, -S(O)₂-N(R₁₁)-, -C(R₇)-O- y -C(R₇)-N(OR₁₂)-;

V se selecciona del grupo constituido por -C(R₇)-, -O-C(R₇)-, -N(R₁₁)-C(R₇)- y -S(O)₂-;

W se selecciona del grupo constituido por un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-;

20

c y d son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que c + d es ≤ 7, y cuando A' es -O- o -N(R₄')- entonces c y d son independientemente números enteros de 2 a 4;

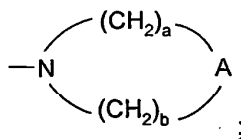
R₆ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, y arilalquilenilo;

R₇ se selecciona del grupo constituido por =O y =S;

R₈ es alquilenilo C₂₋₇;

25

R₉ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y arilalquilenilo; o R₉ y R₄ junto con el átomo de nitrógeno al que se une el R₉ puede unirse para formar el grupo



R₁₀ es alquileno C₃₋₈;

R₁₁ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alcoxi C₂₋₁₀-alquilenilo C₂₋₁₀ y arilo-alquilenilo C₁₋₁₀; y

5 R₁₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;
o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable

3.- El compuesto o la sal de la reivindicación 2, en el que n es 0.

4.- El compuesto o la sal de las reivindicaciones 2 ó 3, en el que m es 0.

5.- El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilenilo.

6.- El compuesto o la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₂ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, y 3-hidroxipropilo.

15 7.- El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₁ es R₄, -X-N(R₆)-Y-R₄, o -X''-C(R₇)-N(R₉)-R₄.

8.- El compuesto o la sal de la reivindicación 7, en el que $-R_4$ es alquilo, arilo o arilalquilenilo.

9.- El compuesto o la sal de la reivindicación 8, en el que R₄ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo, isobutilo, bencilo, 2-nitrobencilo y 2-fenoxietilo.

20 10.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11.- Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para inducir la biosíntesis de citocinas.

12.- Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad vírica.

25 13.- Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica.