

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 792**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2018** **PCT/EP2018/073470**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2019** **WO19048350**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2018** **E 18759137 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024** **EP 3679038**

54 Título: **Imidazoquinolinas sustituidas**

30 Prioridad:

06.09.2017 WO PCT/EP2017/072352

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

10.10.2024

73 Titular/es:

BIONTECH SE (100.0%)
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, DE

72 Inventor/es:

HENRY, CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 981 792 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazoquinolinas sustituidas

Campo de la invención:

5 La invención se refiere a derivados de imidazoquinolina y a composiciones farmacéuticas que contienen derivados de imidazoquinolina. Los derivados de imidazoquinolina son útiles como agonistas de receptores tipo Toll, en particular agonistas de TLR7, y promueven la inducción de ciertas citocinas.

Antecedentes de la invención:

10 Los receptores tipo Toll (TLR), que actualmente comprenden una familia de genes de 13 receptores con diferentes especificidades, 11 de ellos encontrados en humanos, forman parte del sistema de reconocimiento de patrones de patógenos celulares, que ha evolucionado para la defensa contra una variedad de infecciones (bacterias, virus, hongos). La activación de los TLR conduce a respuestas de citocinas, por ejemplo, con liberación de interferones y activación de células inmunes específicas. La expresión funcional de TLR seleccionados en tejidos es muy diferente. Parte de los receptores se encuentran en la superficie celular como el TLR4 (estimulado por el lipopolisacárido de *E. coli* LPS), por ejemplo, en células epiteliales, o TLR3, 7, 8 y 9 ubicados en membranas endosómicas en células 15 inmunes específicas. Todos estos últimos son activados por ácidos nucleicos, pero reconocen varios tipos de ellos. Por ejemplo, TLR9 se activa mediante ADN monocatenario que contiene subsecuencias de CpG, TLR7 y 8 se activan mediante ARN monocatenario y TLR3 se activa mediante ARN bicatenario.

20 Se han identificado algunos agonistas de TLR7 o TLR8 de molécula pequeña (SMOL). Esos agonistas se pueden agrupar en moléculas similares a las purinas, como la 7-tia-8-oxoguanosina (TOG, isatoribina) o compuestos a base de imidazoquinolina como el imiquimod. Imiquimod es hasta ahora el único agonista definitivo de TLR7 aprobado, comercializado como crema al 5 % (por Aldara). Genera aproximadamente una eliminación del 80 % en 5 años de los carcinomas basocelulares superficiales, que es el cáncer más frecuente en todo el mundo. Imiquimod activa TLR7. La expresión funcional de TLR7 parece estar restringida a células inmunes específicas, es decir, en células dendríticas plasmocitoides humanas, se sabe que las células B y probablemente los eosinófilos son activados por los agonistas 25 de TLR7.

Desde hace varios años, se están realizando grandes esfuerzos en todo el mundo para intentar aprovechar la fuerte activación inmune inducida por los agonistas de TLR7, 8 o 9 para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, la inmunoterapia contra el cáncer experimentó una larga historia de fracasos. Sin embargo, en los últimos años, los conocimientos sobre la vigilancia inmunitaria del cáncer y la función de subconjuntos de células inmunitarias han mejorado drásticamente. Los agonistas de TLR7, TLR8 o TLR9 se encuentran en desarrollo clínico para monoterapias 30 o terapias de combinación contra el cáncer, o como adyuvantes de vacunas.

El enfoque de los agonistas de TLR para la inmunoterapia contra el cáncer es diferente de esfuerzos anteriores que utilizan, por ejemplo, citocinas, interferones o vacunas monovalentes. La activación inmune mediada por agonistas de TLR es pleiotrópica a través de células inmunes específicas (principalmente células dendríticas y células B, posteriormente otras células), lo que genera una respuesta inmune innata y adaptativa. Además, no sólo se induce un interferón, sino muchas isoformas diferentes en conjunto, y no sólo el tipo I (alfa, beta), sino también (indirectamente) el tipo II (gamma, células NK). Al menos para la aplicación local, Aldara ha realizado una prueba de concepto notable. Esto demuestra que los tumores liberan antígenos y que la inmunoterapia puede funcionar en principio para las indicaciones del cáncer, e incluso en monoterapia. Sin embargo, para una vía de administración sistémica, el POC 35 clínico está pendiente para los agonistas de TLR7. Para los cánceres avanzados y la aplicación sistémica (particularmente la vía de administración s.c. o i.v.) parece estar claro que tales agonistas de TLR podrían proporcionar una eficacia más fuerte, es decir, sinérgica, en combinación con otras intervenciones terapéuticas.

En el caso de estadios más tempranos del cáncer, la situación puede ser diferente. La metástasis tumoral es un aspecto grave del desarrollo tumoral en los pacientes, en gran parte porque los tumores se detectan demasiado tarde cuando ya se ha producido la metástasis. Las terapias antitumorales establecidas incluyen en su mayoría fármacos citotóxicos con ventanas terapéuticas bastante estrechas. Por lo tanto, para el tratamiento en estadios tumorales más tempranos, cuando la supresión de la diseminación de la metástasis aún podría ser posible, existe una gran necesidad de nuevas terapias con buena tolerabilidad y seguridad. 45

La activación del sistema inmunológico y, en particular, la activación de la señalización del receptor tipo Toll (TLR), ofrece nuevos enfoques prometedores. Se probaron CpG-ODN agonistas de TLR9 como H2006 o H1826, y agonistas 50 de TLR7 como el derivado de guanosina isatoribina o un derivado de imiquimod en un modelo murino de metástasis pulmonar de Renca. Todas las moléculas probadas suprimieron prácticamente por completo la aparición de metástasis pulmonares con buena tolerabilidad. Esto proporciona una base convincente para el desarrollo clínico de tales moléculas para la supresión de la metástasis del cáncer y apunta a la posibilidad de una aplicación sistémica de tales fármacos. Sin embargo, los agonistas de TLR7 de tipo SMOL tienen la ventaja de una síntesis establecida y rentable 55 en comparación con los agonistas de TLR9 de tipo ácido nucleico, y son muy adecuados para aplicación tópica.

El documento US-B-6,573,273 describe compuestos de imidazoquinolina y tetrahidroimidazoquinolina que contienen función urea, tiourea, acilurea, sulfonilurea o carbamato. Se dice que los compuestos son útiles como inmunomoduladores.

5 El documento US-B-6,677,349 describe compuestos de imidazoquinolina y tetrahidroimidazoquinolina que contienen función sulfonamida en la posición 1. Se dice que los compuestos son útiles como inmunomoduladores.

Los documentos US-A-2003/0144283 y WO-A-00/76505 describen compuestos de imidazoquinolina y tetrahidroimidazoquinolina que contienen función amida en la posición 1. Se dice que los compuestos son útiles como inmunomoduladores.

10 El documento WO-A-2005/051324 describe sistemas de corteza de imidazoquinolina, piridina y naftiridina sustituidos en la posición 1 con oxima o una función N-óxido especial. Se dice que los compuestos son útiles como inmunomoduladores.

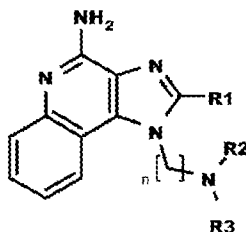
El documento WO-A-2009/118296 describe compuestos de imidazoquinolina. Los compuestos se describen como agonistas del receptor tipo Toll/activadores de TLR7.

Sumario de la invención:

15 La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

Cualquier referencia a métodos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción debe interpretarse como referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y/o medicamentos de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

20 En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de imidazoquinolin-4-amina con ciertos sustituyentes, solvatos y sales específicos de los mismos, como se describe con mayor detalle a continuación. Dichos compuestos son agonistas o activadores de TLR7 y pueden servir como compuestos inductores de citocinas. Dichos compuestos tienen la Fórmula general (I):



(I)

donde: R1, R2, R3 y n son como se definen a continuación.

25 Los métodos para la preparación de ciertos compuestos de Fórmula (I), derivados, solvatos o sales de los mismos fisiológicamente funcionales, se detallan más adelante en el presente documento.

También se divulgan métodos para el tratamiento o prevención de ciertas afecciones médicas, comprendiendo el método la administración de compuestos de Fórmula (I), derivados, solvatos o sales de los mismos fisiológicamente funcionales, a un sujeto que los necesite, como se detalla más adelante en el presente documento.

30 Se divulga además el uso de compuestos de Fórmula (I), solvatos o sales de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de ciertas afecciones médicas, como se detalla más adelante en el presente documento.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), solvatos o sales de los mismos, para usar como medicamento, en particular para usar en el tratamiento o prevención de ciertas afecciones médicas, como se detalla más adelante en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I), solvatos o sales de los mismos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (I), solvatos o sales de los mismos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para usar como medicamento, en particular para usar en el tratamiento o prevención de ciertas afecciones médicas, como se detalla más adelante en el presente documento.

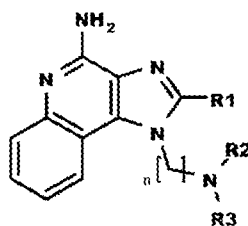
Los compuestos de Fórmula (I) son útiles, por ejemplo, como activadores de TLR7.

Única y exclusivamente en relación con el primer aspecto, la presente invención no comprende [4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo como compuesto de la presente invención.

Descripción detallada de la invención:

- 5 Se ha descubierto que los derivados de imidazoquinolina de Fórmula (I), sus derivados fisiológicamente funcionales, sus solvatos o sus sales, que se describen con mayor detalle a continuación, son agonistas de TLR7 particularmente eficaces y tienen propiedades sorprendentes y particularmente ventajosas.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



(I)

10 donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

15 en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;

R2 se selecciona del grupo que consiste en -CO-R₅ y -CONH-R₅;

20 R3 es tetrahidropiran-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH y halógeno;

R4 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;

n es un número entero de 3 a 6; y

25 R5 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;

30 o un solvato o sal del mismo.

En realizaciones particulares de la presente invención, R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y halógeno.

35 Aún más particularmente, R1 se selecciona del grupo que consiste en etilo, metilo, propilo, butilo, metoxietilo y etilaminometilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y halógeno, aún más particularmente cada uno de los cuales no está sustituido.

40 Aún más particularmente, R1 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo, butilo, metoxietilo y etilaminometilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y halógeno, aún más particularmente cada uno de los cuales no está sustituido.

45 Aún más particularmente, R1 se selecciona del grupo que consiste en etilo, metoxietilo y etilaminometilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y halógeno, aún más particularmente cada uno de los cuales está no sustituido.

Aún más particularmente, R1 es metoxietilo no sustituido.

También aún más particularmente, R1 es etilaminometilo no sustituido.

En realizaciones particulares de la presente invención, R2 es -CO-R5.

En realizaciones particulares de la presente invención, R3 es tetrahidropiran-4-ilo no sustituido.

5 En realizaciones particulares de la presente invención, cada uno de R4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y metilo, más particularmente H.

En realizaciones particulares de la presente invención, n es un número entero de 3 a 5, particularmente n es 4.

10 En realizaciones particulares de la presente invención, R5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, fenilo, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C₅₋₆ y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en particular H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, fenilo y cicloalquilo C₅₋₆, incluso más particularmente H, alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, fenilo, heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo C₅₋₆ y heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, -CO-N(R4)₂, -N(R4)₂, -CO-R4, -COO-R4, -N₃, -NO₂, y -CN, más particularmente alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, NH₂, -COMe, -COOH, -COOMe y -CN, incluso más particularmente metilo, -OH y halógeno.

15 Más particularmente, R5 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, propilo y butilo, incluso más particularmente H, metilo o etilo, aún más particularmente H o metilo.

20 En realizaciones particulares de la presente invención, R2 es -CO-R5, en donde R5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente R5 es alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, -CO-N(R4)₂, -N(R4)₂, -CO-R4, -COO-R4, -N₃, -NO₂, y -CN, más particularmente alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, NH₂, -COMe, -COOH, -COOMe y -CN, incluso más particularmente metilo, -OH y halógeno. En una realización, R2 es CO-R5, en donde R5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente R5 es alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ no está sustituido.

30 En realizaciones particulares de la presente invención, R2 es -CONH-R5, en donde R5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente H y alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, -CO-N(R4)₂, -N(R4)₂, -CO-R4, -COO-R4, -N₃, -NO₂, y -CN, más particularmente alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, NH₂, -COMe, -COOH, -COOMe y -CN, incluso más particularmente metilo, -OH y halógeno. En una realización, R2 es -CONH-R5, en donde R5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente H y alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ no está sustituido.

En una realización, R2 es -CONH₂ o -CO-Me.

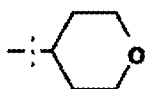
40 En realizaciones particulares de la presente invención, R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y halógeno; y R2 es -CO-R5, en donde R5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente R5 es alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, -CO-N(R4)₂, -N(R4)₂, -CO-R4, -COO-R4, -N₃, -NO₂, y -CN, más particularmente alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, NH₂, -COMe, -COOH, -COOMe y -CN, incluso más particularmente metilo, -OH y halógeno. En una realización, R2 es CO-R5, en donde R5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente R5 es alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo-C₁₋₃ no está sustituido. En estas realizaciones, se prefiere que R3 sea tetrahidropiran-4-ilo no sustituido y/o n sea 4.

55 En realizaciones particulares de la presente invención, R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y halógeno; y R2 es -CONH-R5, en donde R5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente H y alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente

sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂, y -CN, más particularmente alquilo C₁₋₂, -OH, halógeno, NH₂, -COMe, -COOH, -COOMe y -CN, incluso más particularmente metilo, -OH y halógeno. En una realización, R₂ es -CONH-R₅, en donde R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, más particularmente H y alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ no está sustituido. En estas realizaciones, se prefiere que R₃ sea tetrahidropiran-4-ilo no sustituido y/o n sea 4.

Las siguientes definiciones pretenden definir mejor ciertos términos utilizados en el contexto de la presente invención. Si un término particular utilizado en este documento no está específicamente definido, el término no debe considerarse indefinido. Más bien, tales términos deben interpretarse de acuerdo con su significado tal como lo entiende habitualmente el experto en el campo de la técnica al que se dirige la invención, particularmente en el campo de la química orgánica, las ciencias farmacéuticas y la medicina.

El término "tetrahidropiran-4-ilo" se refiere a un grupo de la siguiente fórmula, en la que el enlace interrumpido especifica el punto de unión a la fracción central.



Como se usan en el presente documento, los términos "alquilo" y el prefijo "alq" incluyen grupos tanto de cadena lineal como de cadena ramificada e incluyen los respectivos grupos alcano, alqueno y alquino. Es evidente que los grupos alqueno y alquino no pueden consistir únicamente en una única unidad de carbono y dichos grupos inexistentes no están comprendidos en la presente invención; en consecuencia, y lógicamente, términos como alquilo C_{1-x} (donde x es un número entero como se especifica en el contexto respectivo) incluye el respectivo alcanilo C_{1-x}, alqueno C_{2-x} y alquinilo C_{2-x}. Determinados grupos alquilo tienen en total hasta 5, en particular hasta 4, en particular hasta 3 átomos de carbono. En realizaciones particulares, el grupo alquilo se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₅, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₂H₄-C≡CH, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-CH=CH₂, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -C₃H₆-CH=CH₂, -CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₃H₆-C≡CH, -C≡C-C₃H₇, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-C≡CH, -CH₂-C≡C-C≡CH, -C≡C-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C≡C-CH₃, -C≡C-C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₂-C≡CH, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-C≡CH, -CH=C(CH₃)-C≡CH, -C≡C-C(CH₃)=CH₂, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -C₄H₈-CH=CH₂, -CH=CH-C₄H₉, -C₃H₆-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C₂H₄-CH=C(CH₃)₂, -C₄H₈-C≡CH, -C≡C-C₄H₉, -C₃H₆-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₃H₇, y -C₂H₄-C≡C-C₂H₅, incluso más particularmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo, aún más particularmente metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, aún más particularmente metilo y etilo. En una realización, el término "alquilo" solo se refiere a grupos alcanilo (es decir, excluyendo los grupos alqueno y alquinilo), en particular aquellos grupos alcanilo mostrados anteriormente (es decir, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, etc.). Todos los grupos alquilo antes mencionados, a menos que se especifique lo contrario, están opcionalmente sustituidos como se detalla en las realizaciones de la presente invención, es decir, uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente reemplazados por un sustituyente como se especifica en dicha realización respectiva. De manera especialmente particular, dichos grupos alquilo no están sustituidos a menos que se especifique lo contrario.

Una forma particular de un grupo alquilo es un grupo haloalquilo, que es un grupo alquilo como se definió anteriormente, en donde uno o más, particularmente al menos la mitad, más particularmente todos los átomos de hidrógeno en la cadena de hidrocarburos están reemplazados por átomos de halógeno. El grupo haloalquilo se selecciona particularmente del grupo que consiste en -C(R₇)₃, -CH₂-C(R₇)₃, -C(R₇)₂-CH₃, -C(R₇)₂-C(R₇)₃, -C(R₇)₂-CH(R₇)₂, -CH₂-CH(R₇)₂, -CH(R₇)-C(R₇)₃, -CH(R₇)-CH₃, y C₂H₄-C(R₇)₃, más particularmente -C(R₇)₃, en donde R₇ representa halógeno, particularmente F. Más particularmente, haloalquilo se selecciona del grupo que consiste en -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃ y -CF₂Cl, incluso más particularmente haloalquilo es -CF₃.

Además, el término "alquinilo" se refiere particularmente a un grupo alquilo que tiene al menos dos átomos de carbono y que incluye un triple enlace carbono-carbono. Alquinilo sustituido es como se definió anteriormente. El término "alqueno" se refiere particularmente a un grupo alquilo que tiene al menos dos átomos de carbono y que incluye un doble enlace carbono-carbono.

Como se usa en el presente documento, un grupo heteroarilo denota particularmente un sistema de anillos de hidrocarburo mono o bicíclico aromático en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en donde en el caso de un heteroarilo monocíclico, dicho heteroarilo monocíclico puede estar opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo o

heterocicloalquilo, y en donde el número total de átomos del anillo en el grupo heteroarilo es de cinco a diez, más particularmente cinco o seis. El punto de unión de dicho grupo heteroarilo a la fracción central puede estar situado en el sistema de anillo hidrocarbonado mono o bicíclico o en el anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente condensado. Ejemplos del grupo heteroarilo son tiadiazol, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzoxazol-4-ilo, benzoxazol-5-ilo, benzisoxazol-3-ilo, benzisoxazol-4-ilo, benzisoxazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-4-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, benzisotiazol-3-ilo, benzisotiazol-4-ilo, benzisotiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 1,2,5-tiadiazol-4-ilo, 4-imidazolilo, bencimidazol-4-ilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-piranilo, 3-piranilo, 4-piranilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, pirid-5-ilo, pirid-6-ilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-tetrazol-2-ilo, 1H-tetrazol-3-ilo, tetrazolilo, acridilo, fenazinilo, carbazolilo, fenoxazinilo, indolizina, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo, 1-isoindolilo, 3-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 6-isoindolilo, 7-isoindolilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo, 4-indolinilo, 5-indolinilo, 6-indolinilo, 7-indolinilo, benzo[b]furanilo, benzofurazano, benzotiofurazano, benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo, benzotriazol-7-ilo, benzotriazina, benzo[b]tiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, cinolina, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, purina, ftalazina, pteridina, tiatetraazaindeno, tiatriazaindeno, isotiazolopirazina, 6-pirimidinilo, 2,4-dimetoxi-6-pirimidilo, bencimidazol-2-ilo, 1H-bencimidazolilo, bencimidazol-4-ilo, bencimidazol-5-ilo, bencimidazol-6-ilo, bencimidazol-7-ilo, tetrazol, tetrahidrotieno[3,4-d]imidazol-2-ona, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazina, isotiazolopirimidina, pirazolotriazina, pirazolopirimidina, imidazopiridazina, imidazopirimidina, imidazopiridina, imidazolotriazina, triazolotriazina, triazolopiridina, triazolopiridazina, triazolopiridazina o triazolopiridazina. Todos los grupos heteroarilo antes mencionados, a menos que se especifique lo contrario, están opcionalmente sustituidos como se detalla en las realizaciones de la presente invención, es decir, uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente reemplazados por un sustituyente como se especifica en dicha realización respectiva. De manera especialmente particular, dichos grupos heteroarilo no están sustituidos a menos que se especifique lo contrario.

Como se usa en el presente documento, un grupo cicloalquilo denota particularmente un sistema de anillos de hidrocarburo no aromático, mono o bicíclico, completamente saturado o parcialmente insaturado, que incluye sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los anillos es un anillo de fenilo, tal como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno. Dicho cicloalquilo es particularmente monocíclico. En particular, dicho cicloalquilo está completamente saturado. Dicho cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos de carbono, más particularmente de 5 a 7 átomos de carbono. Aún más particularmente, dicho cicloalquilo se selecciona del grupo formado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 1-norbornilo, 2-norbornilo, 7-norbornilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,6-dihidropentalenilo, 1,6a-dihidropentalenilo, aún más particularmente dicho cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Todos los grupos cicloalquilo antes mencionados, a menos que se especifique lo contrario, están opcionalmente sustituidos como se detalla en las realizaciones de la presente invención, es decir, uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente reemplazados por un sustituyente como se especifica en dicha realización respectiva. De manera especialmente particular, dichos grupos cicloalquilo no están sustituidos a menos que se especifique lo contrario.

Como se usa en el presente documento, un grupo heterocicloalquilo denota particularmente un sistema de anillo hidrocarbonado mono o bicíclico no aromático completamente saturado o parcialmente insaturado, en donde uno o más de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. Dicho heterocicloalquilo no comprende particularmente ningún anillo aromático. Dicho heterocicloalquilo es particularmente monocíclico. Dicho heterocicloalquilo está particularmente completamente saturado. Dicho heterocicloalquilo comprende particularmente una suma de 4 a 10 átomos en el anillo, más particularmente una suma de 5 a 10 átomos en el anillo, incluso más particularmente una suma de 5 a 7 átomos en el anillo, aún más particularmente una suma de 5 o 6 átomos en el anillo. Aún más particularmente dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, dioxanilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, isoxazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiofuranilo y tetrahidropiranilo, más particularmente seleccionado del grupo que consiste en morfolinilo, piperidinilo, dioxanilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo. Todos los grupos heterocicloalquilo antes mencionados, a menos que se especifique lo contrario, están opcionalmente sustituidos como se detalla en las realizaciones de la presente invención, es decir, uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente reemplazados por un sustituyente como se especifica en dicha realización respectiva. De manera especialmente particular, dichos grupos heterocicloalquilo no están sustituidos a menos que se especifique lo contrario.

Como se usa en el presente documento, un grupo halo o halógeno denota particularmente flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente cloro o flúor.

Como se usa en el presente documento, un grupo alcoxi indica un grupo O-alquilo, en donde el grupo alquilo es como se definió anteriormente. El grupo alcoxi se selecciona particularmente del grupo que consiste en metoxi, etoxi y propoxi, más particularmente metoxi. Dichos grupos alcoxi antes mencionados están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, particularmente con uno o más átomos de flúor.

Como se usa en el presente documento, un grupo alquiltio denota un grupo -S-alquilo, en donde el grupo alquilo es como se definió anteriormente, particularmente metiltio. Dichos grupos alquiltio antes mencionados están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, particularmente con uno o más átomos de flúor.

5 Como se usa en el presente documento, un grupo alcoxialquilo denota un grupo alquilo sustituido con un grupo O-alquilo, en donde los grupos alquilo son como se definieron anteriormente, particularmente seleccionados del grupo que consiste en metoxietilo, etoximetilo, metoximetilo, propoximetilo y metoxipropilo, más particularmente metoxietilo. Dichos grupos alcoxialquilo antes mencionados están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, particularmente con uno o más átomos de flúor.

10 Como se usa en el presente documento, un grupo alquiltioalquilo denota un grupo alquilo sustituido con un grupo S-alquilo, en donde los grupos alquilo son como se definieron anteriormente, particularmente seleccionados del grupo que consiste en metiltioetilo, etiltiométilo, metiltiométilo, propiltiométilo y metiltiopropilo, más particularmente metiltioetilo. Dichos grupos alquiltioalquilo antes mencionados están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, particularmente con uno o más átomos de flúor.

15 Como se usa en el presente documento, un grupo alquilaminoalquilo denota un grupo alquilo unido a un grupo NH-alquilo o un grupo N-dialquilo, en donde los grupos alquilo son como se definieron anteriormente, particularmente seleccionados del grupo que consiste en metilaminoetilo, etilaminometilo, metilaminometilo, propilaminometilo y metilaminopropilo más particularmente etilaminometilo. Dichos grupos alquilaminoalquilo antes mencionados están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, particularmente con uno o más átomos de flúor.

20 Como se usa en el presente documento, un grupo arilo denota particularmente un sistema de anillos de hidrocarburo mono o bicíclico aromático, en donde el número total de átomos del anillo en el grupo arilo es de seis a diez, particularmente seis. Ejemplos del grupo arilo son fenilo y naftilo, en particular fenilo. Todos los grupos arilo antes mencionados, a menos que se especifique lo contrario, están opcionalmente sustituidos como se detalla en las realizaciones de la presente invención, es decir, uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente reemplazados por un sustituyente como se especifica en dicha realización respectiva. De manera especialmente particular, dichos
25 grupos arilo no están sustituidos a menos que se especifique lo contrario.

Un grupo arilalquilo, también conocido comúnmente como grupo aralquilo, denota particularmente un alquilo lineal o ramificado como se define en el presente documento sustituido con un grupo arilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen estirilo, bencilo, feniletilo, 1-(naftalen-2-il)etilo, particularmente el grupo arilalquilo es estirilo o bencilo, más particularmente bencilo. Dicho grupo arilalquilo antes mencionado está
30 opcionalmente sustituido, particularmente en su parte arilo, como se definió anteriormente para el grupo arilo.

Debe entenderse que las definiciones de "alquilo", "arilo", "arilalquilo", "heterocicloalquilo", "cicloalquilo", "heteroarilo", "alcoxi", "alquiltio", "alcoxialquilo", "alquiltioalquilo", "alquilaminoalquilo", y similares, también se refieren, en la medida en que esto sea aplicable, a miembros específicos de dichos grupos como se especifica en las realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la definición de "alquilo" también se refiere, en la medida en que sea aplicable, a
35 miembros de dicho grupo, tales como "alquilo C₁₋₆", "alquilo C₁₋₄", "alquilo C₁₋₂", metilo, etilo y similares. Esto significa, por ejemplo, que la definición de que "alquilo" abarca "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo" se aplica, haciendo los cambios necesarios, a "alquilo C₁₋₂", que por consiguiente abarca metilo, etilo, etenilo y etinilo.

Un heteroátomo de nitrógeno (N) como se define en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de "heteroarilo", "heterocicloalquilo" y "heterociclo", puede incluir el N-óxido, en particular cuando sea químicamente factible desde el punto de vista de las reglas de estabilidad y/o valencia química.
40

Un heteroátomo de azufre (S) como se define en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de "heteroarilo", "heterocicloalquilo" y "heterociclo", puede incluir el óxido de azufre y/o el dióxido de azufre, en particular cuando sea químicamente factible desde el punto de vista de la estabilidad y/o reglas de valencia química.

45 Como se usa en el presente documento, el término "sustituido con" o "sustituido por" significa que uno o más átomos de hidrógeno conectados a un átomo de carbono o heteroátomo de un grupo o entidad química se intercambian con un grupo sustituyente, respectivamente; por ejemplo, arilo sustituido comprende 4-hidroxifenilo, en donde el átomo de H en la posición 4 del grupo fenilo se intercambia con un grupo hidroxilo. Dicho(s) átomo(s) de hidrógeno a reemplazar pueden estar unidos a un átomo o heteroátomo de carbono, y pueden mostrarse expresamente en una fórmula específica, como por ejemplo en un grupo -NH-, o pueden no mostrarse expresamente, pero estar presentes
50 intrínsecamente, como por ejemplo en la típica notación "cadena" que se usa comúnmente para simbolizar, por ejemplo, hidrocarburos. El experto comprenderá fácilmente que se excluyen particularmente tales sustituyentes o patrones de sustituyentes que conducen a compuestos que no son estables y/o no accesibles mediante los métodos de síntesis conocidos en la técnica. Se pueden seleccionar grupos sustituyentes particulares del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(Ri)₂, -n(Ri)₂, -CO-Ri, -COO-Ri, -N₃, -NO₂, y -CN, en donde cada Ri se selecciona
55 independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄.

A menos que se especifique lo contrario, las referencias a los compuestos según la presente invención incluyen los solvatos o sales de los mismos como se describe en el presente documento, así como los solvatos de sales.

Como se usa en el presente documento, el término "derivado fisiológicamente funcional" de un compuesto según la presente invención es, por ejemplo, un profármaco de dicho compuesto, en donde al menos uno de los siguientes grupos está derivatizado como se especifica a continuación: un grupo ácido carboxílico (-COOH) se deriva en un éster (que tiene, por ejemplo, la fórmula -COOR₈, en la que R₈ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo (tal como alquilo C₁₋₆), alcoxi (tal como alcoxi C₁₋₆), alcoxialquilo (tal como alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃), alquiltio (tal como alquiltio C₁₋₆), alquiltioalquilo (tal como alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃), alquilaminoalquilo (tal como alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃), arilo (tal como arilo C₆₋₁₀), heterocicloalquilo (tal como heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros), cicloalquilo (tal como cicloalquilo C₃₋₁₀) y heteroarilo (tal como heteroarilo de 5 a 10 miembros), en donde dichos grupos alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquilaminoalquilo, arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₉)₂, -N(R₉)₂, -CO-R₉, -COO-R₉, -N₃, -NO₂, y -CN, en donde cada R₉ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄); un grupo hidroxilo (-OH) se deriva en un éster (que tiene, por ejemplo, la fórmula -COOR₈ como se definió anteriormente); un ácido carboxílico se deriva en una amida (que tiene, por ejemplo, la fórmula -CONH-R₈, en la que R₈ es como se definió anteriormente); una amina (-NH₂) se deriva en una amida (que tiene, por ejemplo, la fórmula -CONH-R₈, en la que R₈ es como se definió anteriormente); y un grupo hidroxilo se deriva en un éster fosfato (que tiene, por ejemplo, la fórmula -OP(O)(OR₁₀)₂, en donde cada R₁₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄).

Debe entenderse que los compuestos según la presente invención comprenden todas las formas tautoméricas de los mismos, incluso si no se muestran expresamente en las fórmulas descritas en el presente documento, incluida la Fórmula (I).

Debe entenderse que los compuestos de Fórmula (I) tal como se definen en el presente documento abarcan, cuando corresponda, todos los estereoisómeros de dichos compuestos, a menos que se especifique lo contrario. El término "estereoisómero", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto con al menos un centro estereogénico, que puede tener configuración R o S, como se define en las reglas IUPAC correspondientes, y abarca enantiómeros y diastereómeros como los entiende comúnmente el experto. Debe entenderse que en compuestos con más de un centro estereogénico, cada uno de los centros estereogénicos individuales puede tener configuración R o S independientemente entre sí. El término "estereoisómero", como se usa en el presente documento, también se refiere a sales de los compuestos descritos en el presente documento con ácidos o bases ópticamente activos. La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados anteriormente independientemente de la proporción, incluidos los racematos.

En la presente invención, las sales de los compuestos según la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la presente invención. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales que el experto normalmente considera adecuadas para aplicaciones médicas, por ejemplo, porque no son perjudiciales para los sujetos que puedan ser tratados con dichas sales, o que den lugar a efectos secundarios tolerables dentro del tratamiento respectivo. Por lo general, dichas sales farmacéuticamente aceptables son sales que las autoridades reguladoras consideran aceptables, como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón y Agencia de Dispositivos Médicos (PMDA). Sin embargo, la presente invención en principio también abarca sales de los compuestos según la presente invención que, como tales, no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como intermedios en la producción de los compuestos según la presente invención, o como intermedios en la producción de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la presente invención. Dichas sales incluyen sales insolubles en agua y, particularmente, sales solubles en agua.

En cada caso, el experto puede determinar fácilmente si un determinado compuesto según la presente invención puede formar una sal, es decir, si dicho compuesto según la presente invención tiene un grupo que puede llevar una carga, tal como, por ejemplo, un grupo amino, o un grupo ácido carboxílico.

Los ejemplos de sales de los compuestos de la presente invención son sales de adición de ácidos o sales con bases, particularmente ácidos y bases inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables utilizados habitualmente en farmacia, que son sales de adición de ácidos insolubles en agua o, particularmente, solubles en agua. También pueden ser adecuadas sales con bases, dependiendo de los sustituyentes de los compuestos de la presente invención. Las sales de adición de ácido se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución de un compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Asimismo, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio); sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o magnesio); y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados (por ejemplo, amonio, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraaniones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo y sulfonato de arilo). Los ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, acetato, adipato, alginato, arginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, edetato de calcio, alcanforato, canforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, digluconato, diclorhidrato, dodecilsulfato, edetato, edisilato, etanosulfonato, formiato, fumarato, galactato, galacturonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, hidroxinaftoato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato,

laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), sulfato de metilo, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato/difosfato, ftalato, picrato, pivalato, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, suberato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, undecanoato y valerato (véase, por ejemplo, SM Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66, págs. 1-19 (1977)).

Las sales que no son farmacéuticamente aceptables y que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos de proceso durante la preparación de los compuestos según la invención a escala industrial, también están abarcadas por la presente invención y, si se desea, pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante procesos conocidos por el experto en la técnica.

Según el conocimiento de los expertos, los compuestos de la invención, así como sus sales pueden contener, por ejemplo, cuando se aíslan en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por lo tanto, están incluidos dentro del alcance de la invención los solvatos y en particular los hidratos de los compuestos de la presente invención, así como los solvatos y en particular los hidratos de las sales de los compuestos de la presente invención. Más particularmente, la invención abarca los hidratos de los compuestos y/o sales según la presente invención, que comprenden una, dos o media molécula de agua, con respecto a su estequiometría.

Como se usa en el presente documento, el término "temperatura ambiente", "rt" o "r.t." se refiere a una temperatura de 20 a 25 °C, en particular aproximadamente 22 °C, a menos que se especifique lo contrario.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "estable" especifica un compuesto en donde la estructura química no se altera cuando el compuesto se almacena a una temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente +40 °C, particularmente de aproximadamente -80 °C a +25 °C en ausencia de luz, humedad u otras condiciones químicamente reactivas durante al menos una semana, particularmente al menos un mes, más particularmente al menos seis meses, incluso más particularmente, al menos un año, y/o un compuesto que bajo las condiciones estándar de la IUPAC y en ausencia de luz, humedad u otras condiciones químicamente reactivas mantiene su integridad estructural el tiempo suficiente para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica a un paciente, es decir, al menos una semana. En particular, la presente invención no abarca los compuestos que no son estables como se describe anteriormente. En particular, se consideran compuestos no estables aquellos compuestos que, en condiciones estándar de la IUPAC, se descomponen espontáneamente en un periodo inferior a un día. El experto reconocerá fácilmente, basándose en su conocimiento general en su campo de especialización, qué compuestos y qué patrones de sustitución dan como resultado compuestos estables.

Un compuesto, en particular un compuesto de Fórmula (I), es selectivo para una diana predeterminada (en particular TLR7) si es capaz de unirse y ejercer actividad (en particular actividad agonista) hacia dicha diana predeterminada mientras que no es capaz de unirse y ejercer actividad agonista (en particular actividad agonista y antagonista) hacia otras dianas, es decir, no ejerce actividad agonista significativa para otras dianas en ensayos estándar. Según la invención, un compuesto de Fórmula (I) es selectivo para TLR7 si es capaz de ejercer actividad agonista hacia TLR7, pero no es (sustancialmente) capaz de ejercer actividad agonista hacia otras dianas, en particular TLR8. Preferiblemente, un compuesto, en particular un compuesto de Fórmula (I), es selectivo para TLR7 si la actividad agonista para tales otras dianas (en particular TLR8) no excede significativamente la actividad agonista para proteínas no relacionadas con TLR tales como receptor de LDL, receptor de insulina o receptor de transferrina o cualquier otro polipéptido especificado. Preferiblemente, un compuesto, en particular un compuesto de Fórmula (I), es selectivo para una diana predeterminada (en particular TLR7) si su actividad agonista (EC_{50}) para dicha diana es al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces, 25 veces, 30 veces, 35 veces, 40 veces, 45 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, 100 veces o 10^3 veces menor que su actividad agonista para una diana para la cual no es selectivo (en particular TLR8). Por ejemplo, si la EC_{50} de un compuesto, en particular la EC_{50} de un compuesto de Fórmula (I), para la diana para la cual el compuesto es selectivo es 1 μ M, la EC_{50} para una diana para la cual el compuesto no es selectivo sería al menos 2 μ M, 3 μ M, 4 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 15 μ M, 20 μ M, 25 μ M, 30 μ M, 35 μ M, 40 μ M, 45 μ M, 50 μ M, 60 μ M, 70 μ M, 80 μ M, 90 μ M, 100 μ M o 1 mM.

Debe entenderse que la invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyentes mencionados anteriormente. En particular, la invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares descritos anteriormente.

Los compuestos de la invención y sus sales que contienen un doble enlace pueden existir como isómeros E e isómeros Z. Ambos isómeros mencionados están incluidos en la invención. El isómero Z es el isómero geométrico en donde los átomos de carbono conectados por el doble enlace tienen cada uno de los dos grupos de mayor rango en el mismo lado del doble enlace. El isómero E es el isómero geométrico en donde los átomos de carbono conectados por el doble enlace tienen cada uno de los dos grupos de mayor rango en lados opuestos del doble enlace.

Algunos de los compuestos y sales según la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas (polimorfos), todas las cuales están dentro del alcance de la invención.

En lo sucesivo, se entenderá que el término "compuesto", a menos que se indique explícitamente lo contrario, abarca solvatos y sales de los mismos tal como se definen en el presente documento.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" incluye la curación completa o parcial de una enfermedad, la prevención de una enfermedad, el alivio de una enfermedad o la detención de la progresión de una enfermedad determinada.

5 Los términos "condición médica", "enfermedad" y "trastorno" se usan en el presente documento indistintamente y se refieren a cualquier estado patológico, incluidas enfermedades proliferativas tales como el cáncer, en particular aquellos estados patológicos (incluidas las formas de cáncer) descritos en el presente documento. Preferiblemente, se caracteriza una enfermedad que puede tratarse mediante la agonización del TLR7.

10 Como se usa en el presente documento, una "enfermedad proliferativa" incluye una enfermedad caracterizada por un crecimiento, proliferación, diferenciación, adhesión y/o migración celular regulada de manera aberrante. Un ejemplo particular de enfermedades proliferativas es el cáncer. Por "célula cancerosa" se entiende una célula anormal que crece mediante una proliferación celular rápida e incontrolada y continúa creciendo después de que cesan los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento.

15 Como se usa en el presente documento, el término "medicamento" incluye los compuestos de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, sus sales farmacéuticamente aceptables, que se van a administrar a un sujeto en forma pura, así como composiciones que comprenden al menos un compuesto según la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que es adecuada para administración a un sujeto.

20 Los compuestos según la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a animales, particularmente a mamíferos, y en particular a humanos como compuestos terapéuticos en sí mismos, como mezclas entre sí o particularmente en forma de preparaciones o composiciones farmacéuticas que permiten la administración enteral (por ejemplo, oral) o parenteral y que comprenden como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la presente invención, o una sal del mismo, además de, por ejemplo, uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en adyuvantes habituales, excipientes, vehículos, tampones, diluyentes, disolventes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases para ungüentos, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, rellenos, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes desintegrantes, promotores de permeación, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propulsores, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes, colorantes y/u otros auxiliares farmacéuticos habituales farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas y los usos médicos especificados en las reivindicaciones según la presente invención pueden comprender más de un compuesto según la presente invención.

30 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, pueden comprender opcionalmente una o más sustancias terapéuticamente activas adicionales que no son compuestos de Fórmula (I) según la presente invención. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustancia terapéuticamente activa" especifica una sustancia que, tras su administración, puede inducir un efecto médico en un sujeto. Dicho efecto médico puede incluir el efecto médico descrito en el presente documento para los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención, pero también puede, en el caso de sustancias terapéuticamente activas que se van a coadministrar con los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyen otras sustancias médicas, tales como por ejemplo, pero no exclusivamente, irinotecano, oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, 5-fluorouracilo, cetuximab (Erbix), panitumumab (Vectibix), bevacizumab (Avastin), vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, taxol, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, actinomicina, antraciclina, doxorubicina, valrubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, bortezomib, imatinib, afatinib, axitinib, bosutinib, cobimetinib, dasatinib, erlotinib, lapatinib, levantinib, pazopanib, sorfenib, sunitinib, vemurafenib y otros inhibidores de la quinasa, vorinostat, panobinostat, belinostat y otros inhibidores de la histona desacetilasa.

45 El término "farmacéuticamente aceptable" es bien conocido por el experto y significa particularmente que la entidad respectiva no es dañina para el sujeto al que se administra la entidad o la composición que comprende la entidad, que dicha entidad es estable y que dicha entidad es químicamente compatible (es decir, no reactiva) con otros ingredientes de la composición farmacéutica respectiva.

50 Los medicamentos y composiciones farmacéuticas según la presente invención, que comprenden al menos un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen aquellos adecuados para uso oral, rectal, bronquial, nasal, tópico, bucal, sublingual, vaginal o parenteral (incluyendo administración transdérmica, intracutánea, subcutánea, intramuscular, intrapulmonar, intravascular, intracraneal, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intracerebral, intraocular, intraesternal, intracoronaria, transuretral, inyección o infusión), o aquellas en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación, incluyendo la administración de polvos y aerosoles líquidos, o mediante sistemas de liberación controlada (por ejemplo, liberación sostenida, liberación controlada por pH, liberación retardada, liberación de acción repetida, liberación prolongada, liberación extendida). Ejemplos adecuados de sistemas de liberación controlada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto de la invención, matrices que pueden estar en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas o vehículos de fármacos coloidales, por ejemplo, nanopartículas poliméricas o formas farmacéuticas sólidas de liberación controlada, por ejemplo, comprimidos con

núcleo o comprimidos multicapa. Una vía particular de administración en la presente invención es la administración intravenosa.

Los compuestos según la presente invención pueden formularse particularmente para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en contenedores de dosis múltiples con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización de una solución, para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua esterilizada y libre de pirógenos, antes de su uso.

También se puede utilizar cualquiera de las otras formas de dosificación convencionales, tales como comprimidos, pastillas para chupar, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, ungüentos, formulaciones en aerosol, parches transdérmicos y parches transmucosos. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden formular, por ejemplo, en comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), píldoras, sellos, cápsulas (comprimidos), gránulos, polvos, supositorios, soluciones (por ejemplo, soluciones estériles), emulsiones, suspensiones, ungüentos, cremas, lociones, pastas, aceites, geles, aerosoles y parches (por ejemplo, sistemas terapéuticos transdérmicos). Además, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, por ejemplo, como sistemas de administración de liposomas, sistemas en los que el compuesto activo está acoplado a anticuerpos monoclonales y sistemas en los que el compuesto activo está acoplado a polímeros (por ejemplo, polímeros solubles o biodegradables).

Para la administración oral son adecuados, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), píldoras, sobres, cápsulas (pastillas), granulados, soluciones, emulsiones y suspensiones. En particular, dichas formulaciones se pueden adaptar para representar, por ejemplo, una forma entérica, una forma de liberación inmediata, una forma de liberación retardada, una forma de liberación de dosis repetidas, una forma de liberación prolongada o una forma de liberación sostenida. Dichas formas se pueden obtener, por ejemplo, recubriendo comprimidos, dividiendo comprimidos en varios compartimentos separados por capas que se desintegran en diferentes condiciones (por ejemplo, condiciones de pH) o acoplando el compuesto activo a un polímero biodegradable.

La administración por inhalación se realiza particularmente mediante el uso de un aerosol. El aerosol es una dispersión líquido-gaseosa, una dispersión sólido-gaseosa o una dispersión mixta líquido/sólido-gaseoso.

El tamaño de partícula de las partículas de aerosol (partículas sólidas, líquidas o sólidas/líquidas) es particularmente inferior a 100 µm, más particularmente está en el intervalo de 0.5 a 10 µm, incluso más en particular en el intervalo de 2 a 6 µm (valor ID50, medido por difracción láser).

El aerosol puede generarse por medio de dispositivos productores de aerosol, tales como inhaladores de polvo seco (DPI), inhaladores de dosis medidas presurizados (PMDI) y nebulizadores. Dependiendo del tipo de compuesto activo a administrar, el dispositivo productor de aerosol puede contener el compuesto activo en forma de polvo, solución o dispersión. El polvo puede contener, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: vehículos, estabilizadores y rellenos. La solución puede contener además del disolvente, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: propulsores, solubilizantes (codisolventes), tensioactivos, estabilizadores, tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, conservantes y saborizantes. La dispersión puede contener además del dispersante, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: propulsores, tensioactivos, estabilizadores, tampones, conservantes y saborizantes. Los ejemplos de vehículos incluyen, entre otros, sacáridos, por ejemplo, lactosa y glucosa. Los ejemplos de propulsores incluyen, entre otros, fluorohidrocarburos, por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

Los dispositivos productores de aerosoles específicos que pueden usarse para administración inhalada incluyen, entre otros, inhaladores Cyclohaler®, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®, Autohaler®, Turbohaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Aerolizer®, Jethaler®, Diskus®, Ultrahaler® y Mystic®. Los dispositivos productores de aerosol se pueden combinar con espaciadores o expansores, por ejemplo, Aerochamber®, Nebulator®, Volumatic® y Rondo®, para mejorar la eficiencia de la inhalación.

La producción de medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos según la presente invención y su aplicación se pueden realizar según métodos que son bien conocidos por el médico.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en la preparación de una composición farmacéutica o medicamento que comprende un compuesto según la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser sólidos o líquidos. Las composiciones farmacéuticas en forma sólida que comprenden un compuesto según la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, bolsitas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede comprender uno o más componentes, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos o un material encapsulante.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que se mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. La mezcla para comprimidos puede granularse, tamizarse y comprimirse o comprimirse directamente. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que por tanto está asociado con él. Asimismo, se incluyen sobres y pastillas para chupar. Se pueden utilizar comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sobres y pastillas para chupar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, como mediante agitación. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, por lo tanto, se solidifica. Las composiciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del ingrediente activo, vehículos que se sabe que son apropiados en la técnica. Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua y propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular como soluciones en una solución acuosa de polietilenglicol.

Se pueden preparar soluciones acuosas adecuadas para administración oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo, por ejemplo, colorantes, saborizantes, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee. Se pueden preparar suspensiones acuosas adecuadas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están destinadas a convertirse, poco antes de la administración, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Estas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, por ejemplo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y agentes solubilizantes.

En una realización de la presente invención, el medicamento se aplica tópicamente, por ejemplo, en forma de sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches) o formulaciones tópicas (por ejemplo, liposomas, cremas, pomadas, lociones, geles, dispersión, suspensión, pulverizador, solución, espuma, polvo). Esto puede ser adecuado para reducir posibles efectos secundarios y, en su caso, limitar el tratamiento necesario a aquellas zonas afectadas.

En particular, el medicamento puede comprender materiales portadores o excipientes, que incluyen, entre otros, una fase lipófila (como por ejemplo vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, polialquilsiloxanos), aceites (aceite de oliva, aceite de maní, aceite de ricino, aceite de triglicéridos), emulsionantes (como por ejemplo lecitina, fosfatidilglicerol, alcoholes alquílicos, laurilsulfato de sodio, polisorbato, colesterol, éster de ácido graso de sorbitán, glicerol y éster de ácido graso de polioxietileno, poloxámeros), conservantes (por ejemplo cloruro de benzalconio, clorobutanol, parabeno o tiomersal), agentes saborizantes, sustancias tampón (por ejemplo sales de ácido acético, ácido cítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, ácido tartárico, trometamol o trolamina), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles, glicerol, etanol, isopropanol o propilenglicol) o solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para modificar la presión osmótica, materiales portadores para parches (por ejemplo polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poliácridatos, silicio) o antioxidantes (por ejemplo ascorbato, tocoferol, butilhidroxianisól, ésteres de ácido gálico o butilhidroxitoluol).

Los ungüentos y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las soluciones o suspensiones se pueden aplicar directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, una pipeta o un pulverizador. Las composiciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto se puede lograr administrando al paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización, esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante una bomba pulverizadora dosificadora y atomizadora.

La administración al tracto respiratorio también se puede lograr por medio de una formulación en aerosol en la que el ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propulsor adecuado tal como clorofluorocarbono

(CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado. Convenientemente, el aerosol también puede contener un tensioactivo tal como lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

Alternativamente, el medicamento se puede proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados del almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres desde los cuales se puede administrar el polvo mediante un inhalador.

En composiciones para administración al tracto respiratorio, incluidas composiciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 5 micrómetros o menos. Tal tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización.

Cuando se desee, se pueden emplear composiciones adaptadas para producir una liberación sostenida del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan particularmente en formas farmacéuticas unitarias. En esta forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, bolsita o pastilla en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada. Son composiciones particulares los comprimidos o cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa e infusión continua.

Se pueden encontrar más detalles sobre las técnicas de formulación y administración en la vigésima primera edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co. Easton, Pa).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con radioterapia, o en combinación con radioterapia y otros compuestos activos, ya conocidos para el tratamiento de las afecciones médicas divulgadas en el presente documento, mediante lo cual se nota un efecto aditivo o amplificador favorable.

Para preparar las preparaciones farmacéuticas se pueden utilizar excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Para preparar pastillas, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina dura se pueden utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales. Los excipientes para cápsulas y supositorios de gelatina blanda son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos. Los excipientes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, sacarosa, azúcar invertido, glucosa o polioles. Como excipientes para la preparación de soluciones inyectables son adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes, glicerol, polioles o aceites vegetales.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto suficiente para inducir un efecto terapéutico, tal como la activación de TLR7. Esto puede causar inducción de citocinas, actividad antitumoral y/o actividad antiviral. Aunque la cantidad exacta de compuesto activo utilizada en una composición farmacéutica de la invención variará según factores conocidos por los expertos en la técnica, tales como la naturaleza física y química del compuesto, así como la naturaleza del vehículo y el régimen de dosificación previsto, se anticipa que las composiciones de la invención contendrán suficiente ingrediente activo para proporcionar una dosis adecuada a un sujeto. Esta dosis puede variar dentro de amplios límites y debe adaptarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Para las aplicaciones médicas de la presente invención, la dosis apropiada variará dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar y el efecto deseado. Sin embargo, en general, se logran resultados satisfactorios con tasas de dosificación del compuesto de la presente invención de aproximadamente 1 ng/kg a 100 mg/kg de peso corporal del sujeto, particularmente de 100 ng/kg a 10 mg/kg, más particularmente 1 µg/kg a 1 mg/kg. Las dosis pueden administrarse convenientemente una vez cada dos semanas, una o varias veces por semana o hasta 2 a 4 veces al día en dosis divididas o en forma de liberación sostenida.

Sorprendentemente, los compuestos de la presente solicitud son agonistas selectivos de TLR7 (especialmente de TLR8). En particular, los inventores de la presente solicitud han descubierto que la doble sustitución del grupo amino NR2R3 de Fórmula (I) está asociada con la selectividad de TLR7, mientras que una monosustitución del grupo amino NR2R3 de Fórmula (I) (es decir, donde R2 es H) conduce a compuestos que son selectivos para TLR8. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la presente solicitud son adecuados para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno médico que puede tratarse mediante la agonización del TLR7.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente adecuados para el tratamiento de trastornos virales y enfermedades proliferativas, en particular enfermedades hiperproliferativas, tales como formas benignas y malignas de neoplasia, incluido el cáncer.

Los ejemplos de tipos de cáncer en el contexto de la presente invención son hepatocarcinoma, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el SIDA, incluido el linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal, carcinoma de células basales, cáncer de las vías biliares, cáncer de huesos, tumores cerebrales que incluyen el glioma del tronco

encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de las vías visuales e hipotalámico, cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, linfoma de Burkitt, carcinoma gastrointestinal, carcinoma de sitio primario desconocido, linfoma del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, trastornos mieloproliferativos crónicos, 5
cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, linfoma cutáneo de células T, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, tumor extracraneal de células germinales, tumor extragonadal de células germinales, tumor de ovario de células germinales, cáncer ocular incluyendo melanoma intraocular y retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor trofoblástico gestacional, glioma, glioma de tronco encefálico infantil, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hematológico, cáncer hepatocelular (primario) en adultos y niños, cáncer 10
de hipofaringe, cáncer de células de los islotes o de páncreas, cáncer renal, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda en adultos y niños, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de labio y cavidad bucal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central, macroglobulinemia de Waldenstrom, carcinoma de células de Merkel, 15
cáncer mesotelioma, cáncer escamoso de cuello metastásico con sitio primario oculto, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mieloproliferativas mielodisplásicas, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de cavidad nasal y de senos paranasales, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de orofaringe, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de ovario de 20
bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma uterino, síndrome de Sezary, cáncer de piel, incluido el cáncer de piel melanoma 25
y no melanoma, cáncer de intestino delgado, carcinoma de células escamosas, cáncer gástrico, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, timoma, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, tumor trofoblástico, cáncer gestacional, cáncer de endometrio uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

En una realización más particular de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden usarse 30
en el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer: próstata, vejiga, riñón (es decir, renal), músculo, ovario, piel, estómago, páncreas, mama, cuello uterino, colon, hígado, tejido conectivo, placenta, hueso, cerebro, útero, glándula salival o testículos.

Los cánceres ilustrativos incluyen, entre otros, cáncer de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas, esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, 35
pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovario, páncreas, próstata, recto, riñón, intestino delgado, tejido blando, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva; cánceres hereditarios, retinoblastoma y tumor de Wilms; leucemia, linfoma, enfermedad no Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T; síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido y neoplasias malignas relacionadas 40
con el SIDA.

En particular, los agonistas de TLR7 se utilizarían para tratar cánceres de piel, mama, colon, estómago, páncreas o riñón. La sensibilidad de un cáncer determinado a la activación de TLR7 se puede evaluar, entre otros, mediante la 45
medición de una disminución en la carga del tumor primario o metastásico (regresión menor, parcial o completa), alteraciones en el hemograma, concentraciones alteradas de hormonas o citocinas en la sangre, inhibición de un mayor aumento de la carga tumoral, estabilización de la enfermedad en el paciente, evaluación de biomarcadores o marcadores sustitutos relevantes para la enfermedad, supervivencia general prolongada de un paciente, tiempo prolongado hasta la progresión de la enfermedad de un paciente, supervivencia libre de progresión prolongada de un 50
paciente, supervivencia prolongada libre de enfermedad de un paciente, mejora de la calidad de vida de un paciente, o modulación de la comorbilidad de la enfermedad (por ejemplo, pero no limitado a dolor, caquexia, movilización, hospitalización, hemograma alterado, pérdida de peso, cicatrización de heridas, fiebre).

Los compuestos de la invención se pueden administrar como agente terapéutico único en un régimen de tratamiento, o se pueden administrar en combinación entre sí y/o con otros agentes activos, incluidos agentes anticancerígenos 55
adicionales, modificadores de la respuesta inmunitaria, antivirales, antibióticos y antipiréticos.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden comprender uno o más, particularmente uno o 60
dos, más particularmente uno de los compuestos según la presente invención. Asimismo, las aplicaciones médicas de la presente invención pueden implicar uno o más, particularmente uno o dos, más particularmente uno de los compuestos según la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto activo y al menos un auxiliar se pueden fabricar de una manera conocida por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante procesos de disolución, mezcla, granulación, 60
preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

En caso de administración tópica, las formulaciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, pomadas, cremas, lociones, pastas, geles, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, atomizadores y parches (por ejemplo, sistemas terapéuticos transdérmicos).

- 5 Para modos de administración parenteral tales como, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, intraperitoneal e intraesternal, se usan particularmente soluciones (por ejemplo, soluciones estériles, soluciones isotónicas). Se administran particularmente mediante técnicas de inyección o infusión.

En el caso de la administración intranasal, por ejemplo, los atomizadores y soluciones son formulaciones especiales que se aplican en forma de gotas.

- 10 Para la administración intraocular, son ejemplos de formulaciones soluciones que se aplican en forma de gotas, geles y pomadas.

- 15 En general, las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar de tal manera que la dosis del compuesto activo se encuentre en el intervalo habitual para los activadores de TLR7. En particular, una dosis en el intervalo de 0.001 a 200 mg, particularmente de 0.01 mg a 20 mg, más particularmente de 0.1 mg a 4 mg e incluso más particularmente de 0.2 mg a 2 mg, del compuesto activo por semana, en particular basado en un paciente adulto promedio que tiene un peso corporal de 70 kg. A este respecto, cabe señalar que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico utilizado, la especie tratada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto tratado, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, gravedad de la enfermedad a tratar y combinación de fármacos.

- 20 Las citocinas que pueden inducirse mediante la administración de compuestos según la invención incluyen generalmente interferón (IFN) y/o factor de necrosis tumoral α (TNF- α), así como determinadas interleucinas (IL). Las citocinas cuya biosíntesis puede ser inducida por compuestos de la invención incluyen IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12, y una variedad de otras citocinas. Entre otros efectos, las citocinas inhiben la producción de virus y el crecimiento de células tumorales, lo que hace que los compuestos sean útiles en el tratamiento de tumores y enfermedades virales.

- 25 Además de la capacidad de inducir la producción de citocinas, los compuestos de la invención afectan otros aspectos de la respuesta inmune innata. Por ejemplo, se puede estimular la actividad de las células asesinas naturales, un efecto que puede deberse a la inducción de citocinas. Los compuestos también pueden activar los macrófagos, lo que a su vez estimula la secreción de óxido nítrico y la producción de citocinas adicionales. Además, los compuestos pueden causar proliferación y diferenciación de linfocitos T y/o B.

- 30 Los efectos modificadores de la respuesta inmune de los compuestos los hacen útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones. Debido a su capacidad para inducir la producción de citocinas tales como IFN- α y/o TNF- α e IL-12, los compuestos son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades virales y tumores. Esta actividad inmunomoduladora sugiere que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como, entre otras, enfermedades virales que incluyen verrugas genitales; verrugas comunes; verrugas plantares; Hepatitis B; Hepatitis C; Herpes Simple Tipo I y Tipo II; molusco contagioso; VIH; CMV; VZV; neoplasias intraepiteliales tales como neoplasia intraepitelial cervical; virus del papiloma humano (VPH) y neoplasias asociadas; enfermedades fúngicas, por ejemplo meningitis por *Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus*; enfermedades neoplásicas, por ejemplo, carcinoma de células basales, leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células renales, carcinoma de células escamosas, leucemia mielógena, mieloma múltiple, melanoma, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T y otros cánceres; enfermedades parasitarias, por ejemplo, *Pneumocystis carinii*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis; e infecciones bacterianas, por ejemplo, tuberculosis y *Mycobacterium avium*.

- 35 También se divulga un método para tratar una infección viral en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) al animal. Una cantidad eficaz para tratar o inhibir una infección viral es una cantidad que provocará una reducción en una o más de las manifestaciones de la infección viral, tales como lesiones virales, carga viral, tasa de producción de virus y mortalidad en comparación con animales de control no tratados. La cantidad precisa variará según factores conocidos en la técnica, pero se espera que sea una dosis como la indicada anteriormente con respecto a la activación de TLR7, o una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, particularmente aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad eficaz para tratar una afección neoplásica es una cantidad que provocará una reducción del tamaño del tumor o del número de focos tumorales. Nuevamente, la cantidad precisa variará según factores conocidos en la técnica, pero se espera que sea una dosis como se indicó anteriormente con respecto a la activación de TLR7, o una dosis de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, particularmente aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

- 55 Los compuestos según la invención se pueden preparar, por ejemplo, como se describe a continuación y según las siguientes etapas de reacción especificadas, o, en particular, de una manera como se describe a modo de ejemplo en los siguientes ejemplos.

Los compuestos según la invención se aíslan y se purifican de manera ya conocida, por ejemplo, destilando el disolvente al vacío y recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, como por ejemplo cromatografía en columna sobre un material de soporte adecuado.

- 5 Las sales de los compuestos de Fórmula (I) según la invención se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutylcetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o base deseado, o al que luego se añade el ácido o base deseado. El ácido o la base se pueden emplear en la preparación de sales, según se trate de un ácido o una base mono o polibásica y según qué sal se desee, en una proporción cuantitativa equimolar o diferente de la misma. Las sales se obtienen filtrando, reprecipitando, precipitando con un no disolvente para la sal o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en compuestos libres que, a su vez, se pueden convertir en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente inaceptables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos de proceso en la fabricación a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención se pueden convertir en sus N-óxidos, por ejemplo, con ayuda de peróxido de hidrógeno en metanol o con ayuda de ácido m-cloroperoxibenzoico en diclorometano. El experto en la materia conoce las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

- 20 Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y sales según la invención que se presentan en forma de tales estereoisómeros se pueden obtener, por ejemplo, mediante síntesis asimétrica, utilizando compuestos de partida quirales en la síntesis y disociando mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis.

- 25 Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden dividir en enantiómeros puros y diastereómeros puros mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. En particular, las mezclas diastereoméricas se separan mediante cristalización, en particular cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, se pueden usar ácidos quirales para separar bases enantioméricas y se pueden usar bases quirales para separar ácidos enantioméricos mediante la formación de sales diastereoméricas. Además, se pueden formar derivados diastereoméricos tales como ésteres diastereoméricos a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Además, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Alternativamente, las mezclas enantioméricas se pueden dividir usando columnas de separación quirales en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

- 35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, sin limitarla. De manera análoga se pueden preparar otros compuestos según la invención, cuya preparación no está descrita explícitamente.

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos representan realizaciones particulares de la invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, se entiende que el término "que incluye", cuando corresponda, incluye, pero no limita.

- 40 Ejemplos:

Preparación de los compuestos de la invención:

General

- 45 Abreviaturas: CH₂Cl₂ para diclorometano, DMF para N,N-dimetilformamida, DMA para N,N-dimetilacetamida, DMSO para dimetilsulfóxido, THF para tetrahidrofurano, CH₃CN para acetonitrilo, EtOAc para acetato de etilo, MeOH para metanol, EtOH para etanol, AcOH para ácido acético, HCO₂H para ácido fórmico, HCl para ácido clorhídrico, NaOH para hidróxido de sodio, LiOH para hidróxido de litio, NaHCO₃ para bicarbonato de sodio, DIPEA para N,N-diisopropiletilamina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, RT para temperatura ambiente, STAB para triacetoxiborohidruro de sodio, PPA para ácido propiónico, TBDMS para *tert*-butildimetilsililo, Boc para *tert*-butiloxycarbonilo, Cbz para benciloxycarbonilo, Me para metilo, Et para etilo, HPLC para cromatografía líquida de alta presión, MS para espectroscopia de masas, TLC para cromatografía en capa fina.

- 55 La química de microondas se realizó utilizando un sistema Biotage® Initiator Robot Sixty. A menos que se especifique lo contrario, todas las TLC se realizaron en placas de SiO₂ (gel de sílice recubierto con indicador fluorescente F254) y todas las purificaciones preparativas por HPLC/MS de fase inversa se realizaron en una columna XTerra RP18 de 5 µm, 19 x 150 mm, utilizando un sistema de gradiente de 0.1 % de HCO₂H/H₂O/15→95 % de CH₃CN. Las muestras se cargaron en la columna de fase inversa usando DMSO/AcOH/H₂O en proporción 1/1/1 o CH₃CN/MeOH/DMF en

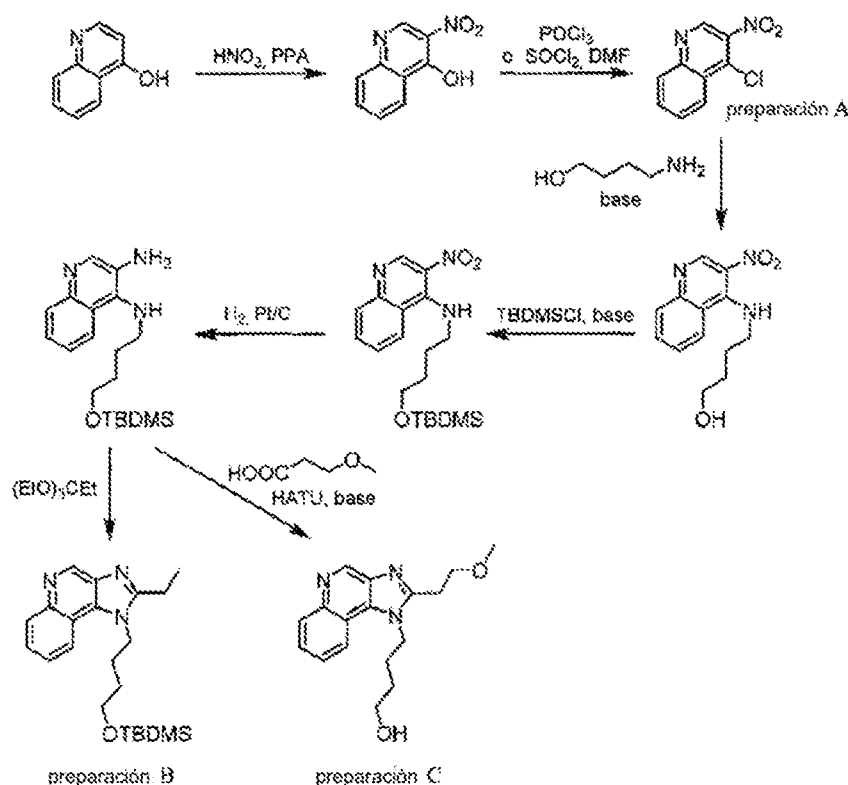
proporción 80/15/5. A menos que se especifique lo contrario, todas las soluciones de HCl, NaOH, KOH o LiOH son acuosas.

Los compuestos se caracterizaron mediante RMN de protones en d_6 -dimetilsulfóxido o d-cloroformo en un instrumento de RMN de 300 MHz o 400 MHz (Bruker) y mediante espectroscopía de masas, generalmente registrado mediante HPLC/MS en un gradiente rápido sobre material C18 y usando ESI (ionización por electroaspersión) o en modo APCI (ionización química a presión atmosférica). Los valores para $[M+H]^+$ o $[M-H]^-$ son los que se encuentran en el cromatograma de HPLC/MS correspondiente para el compuesto específico tras la protonación o desprotonación. Se encontró que todos estos valores estaban dentro de márgenes tolerables de ± 0.2 con respecto a los valores de masa exactos calculados.

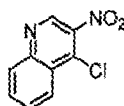
Las propiedades espectrales de la resonancia nuclear magnética (RMN) se refieren a los desplazamientos químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los desplazamientos en el espectro de RMN de 1H corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del desplazamiento, en cuanto a multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete amplio (br s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete o masivo (m).

Preparación de intermedios y bloques de construcción

Esquema 1: síntesis de preparación A-C



Preparación A



4-Cloro-3-nitroquinolina

Paso 1: Se disolvió 4-hidroxiquinolina (250 g, 1.72 mol) en ácido propiónico (200 mL) y la mezcla se agitó a 125 °C. Luego se añadió gota a gota ácido nítrico (158 mL, 3.79 mol, 2.2 eq.) mientras se mantenía la temperatura de la reacción a 125 °C. Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 60 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó sucesivamente con etanol, agua y finalmente etanol. El sólido restante se recrystalizó en etanol caliente, se enfrió, se filtró y se secó a presión reducida para obtener 252.3 g (77 %) de 3-nitroquinolin-4-ol en forma de un sólido beige.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.96 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.83-7.68 (m, 2H), 7.51 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 191.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 2: se calentó POCl_3 (661 mL, 7.21 mol, 18.3 eq) a 60°C y se añadió en porciones 3-nitroquinolin-4-ol (75 g, 0.39 mol). Luego la suspensión resultante se agitó a 120°C durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se vertió sobre una mezcla de hielo (1 kg) y CH_2Cl_2 (500 mL). La capa acuosa se descartó y un sólido cristalizó de la fase orgánica durante la evaporación. El sólido resultante se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 para obtener 40.4 g (50 %) de la sustancia deseada en forma de un sólido beige claro. No hay más purificación.

MS (ESI+) m/z 209.0 211.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

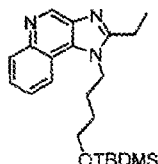
Condiciones alternativas para el Paso 2:

Paso 2: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 3-nitroquinolin-4-ol (41.82 g, 219.90 mmol), CH_2Cl_2 anhidro (1.05 L) y DMF anhidro (8.51 mL, 109.95 mmol, 0.5 eq) para obtener una suspensión de color beige. Después de la adición de cloruro de tionilo (34.01 g, 285.87 mmol, 1.3 eq), la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (éter de petróleo/EtOAc 1:1) y mediante HPLC/MS.

Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se usó como tal para el siguiente paso.

MS (ESI+) m/z 208.9 210.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación B



1-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

Paso 1: Se disolvió 4-cloro-3-nitroquinolina (preparación A) (15 g, 71.91 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) y se añadió trietilamina (19.99 mL, 143.81 mmol, 2 eq) en porciones a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 4-amino-1-butanol (8.68 mL, 93.48 mmol, 1.3 eq) a la solución resultante (¡precaución! ¡reacción exotérmica!) y luego la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h y posteriormente a temperatura ambiente durante la noche. El seguimiento de la reacción por HPLC/MS indicó una reacción completa. La solución se repartió entre CH_2Cl_2 y solución acuosa saturada de cloruro de amonio, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida para producir 12.8 g (68 %) de la sustancia deseada en forma de un sólido de color amarillo oscuro. El material se utilizó sin purificación adicional. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14-9.00 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 7.99-7.74 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.41 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 262.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 2: A una solución de 4-((3-nitroquinolin-4-il)amino)butan-1-ol (42.8 g, 163.80 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (800 mg, 6.54 mmol, 0.04 eq) en cloroformo (350 mL) se le añadió gota a gota trietilamina (34.2 mL, 245.70 mmol, 1.5 eq.) a temperatura ambiente seguido de la adición de cloruro de tert-butildimetilsililo (32.1 g, 121.94 mmol, 1.3 eq.) en porciones. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción por HPLC/MS indicó una reacción completa. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en acetato de etilo y luego se separó por filtración. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener 54.7 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo verdoso. El material se utilizó sin purificación adicional.

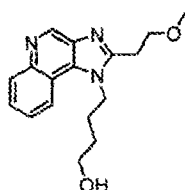
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.14-8.95 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 7.94-7.77 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.02 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 376.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Paso 3: Se cargó un recipiente PARR de 500 mL (recipiente a presión, Parr Instrument GmbH, Alemania) con N-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-3-nitroquinolin-4-amina (35.6 g, 94.79 mmol), 5 % de platino sobre carbono (18.5 g, 4.74 mmol, 0.05 eq) y tolueno (150 mL). El recipiente se colocó en un agitador PARR y se presurizó a 50 psi (3.5 kg/cm²) con hidrógeno. La reacción fue monitoreada por TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en proporción 100:5) y se consideró completo después de una hora. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una pequeña almohadilla de CELITE® Hyflo Supercel. La torta de filtración se lavó con tolueno (3 x 100 mL) y los filtrados se combinaron. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener 31.65 g (96 %) del producto deseado en forma de un aceite oscuro.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 5.31-4.45 (m, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 0.82 (s, 9H), -0.02 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 346.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 4: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra de agitación magnética, N^4 -(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)quinolin-3,4-diamina (8.99 g, 26.02 mmol), ortopropionato de trietilo (9.17 g, 52.03 mmol, 2 eq) y tolueno (76 mL). La reacción se calentó a reflujo para facilitar la eliminación del subproducto de etanol hasta que el control por TLC (benceno/metanol/acetona en proporción 1:1:8) y HPLC/MS indicaron una conversión completa después de 20 h. La reacción se enfrió y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar 9.97 g (cuantitativo) de 1-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina como un aceite espeso de color marrón oscuro. El material se usó sin purificación adicional para el siguiente paso.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.01 (q, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.55 (t, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 384.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación C

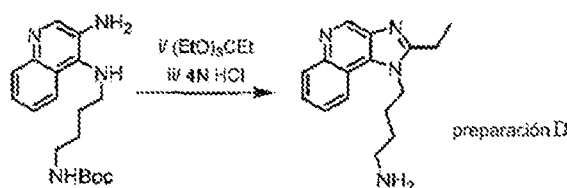


4-(2-(2-Metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-ol

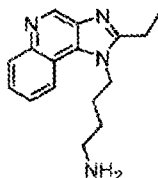
Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra de agitación magnética, N^4 -(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)quinolin-3,4-diamina (5.00 g, 14.47 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (1.81 g, 17.36 mmol, 1.2 eq), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HATU, 6.60 g, 17.36 mmol, 1.2 eq), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA, 2.24 g, 17.36 mmol, 1.2 eq) y 1-metil-2-pirrolidona anhidra (NMP, 60 mL). La solución resultante se agitó a 120 °C hasta que el control por TLC (benceno/metanol/acetona en proporción 1:1:8) indicó que la reacción se había completado después de 20 h. La masa del producto deseado se detectó mediante HPLC/MS. Después, la mezcla de reacción se diluyó con una cantidad diez veces mayor de agua y se extrajo con acetato de etilo usando un extractor líquido-líquido. La capa orgánica se concentró a presión reducida y la sustancia cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 a 90:10) para producir 9.48 g (cuantitativo, que todavía contiene impurezas) de un aceite de color marrón rojizo. El material se usó sin purificación adicional para el siguiente paso.

MS (ESI+) m/z 300.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Esquema 2: síntesis de la preparación D



Preparación D



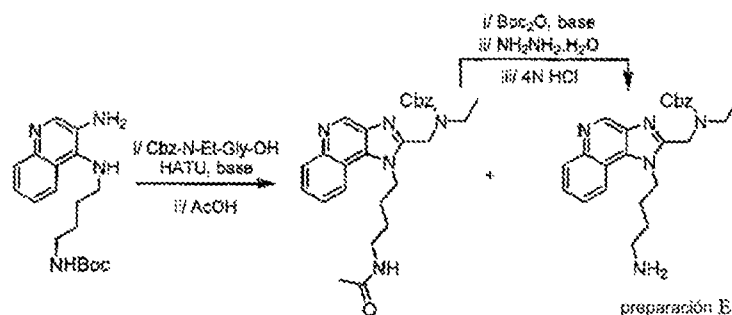
4-(2-Etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-amina

Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, (4-((3-aminoquinolin-4-il)amino)butil) carbamato de tert-butilo disponible comercialmente (3.00 g, 9.08 mmol), ortopropionato de trietilo (3.20 g, 18.16 mmol, 2 eq) y tolueno (50 mL). La reacción se calentó a reflujo para facilitar la eliminación del subproducto de etanol hasta el seguimiento por TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión completa después de 24 h. Luego se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (50 mL), se añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (50 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se concentró al vacío y el

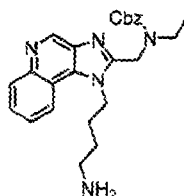
residuo se disolvió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), se congeló y se liofilizó. El liofilizado se extrajo con etanol absoluto (3x100 mL). Los extractos combinados se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 2.146 g (88 %) de 4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-amina en forma de un aceite amarillo rojizo.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 3.01 (q, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.72-1.49 (m, 5H); MS (ESI+) m/z 269.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Esquema 3: síntesis de la preparación E



Preparación E



((1-(4-aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)methyl)(etil)carbamato de bencilo

Paso 1: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 4-((3-aminoquinolin-4-il)amino)butil)carbamato de tert-butilo disponible comercialmente (40.00 g, 121.05 mmol), ácido 2-[[benciloxi]carbonil]etilaminoacético (Cbz-N-Et-Gly-OH, 34.46 g, 145.27 mmol, 1.2 eq), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HATU, 55.23 g, 145.27 mmol, 1.2 eq), trietilamina (36.75 g, 363.16 mmol, 3 eq), 4-dimetilaminopiridina (1.48 g, 12.11 mmol, 0.1 eq) y DMF anhidra (800 mL) para obtener una solución de color amarillo rojizo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta control por TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{solución amoniacal}$ al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión casi completa después de aproximadamente 10-12 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, luego el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 mL) y se lavó con agua (3 x 300 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a presión reducida. El intermedio crudo de color amarillo oscuro se disolvió en ácido acético glacial (400 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 36 h y se controló mediante HPLC/MS. Luego, la mezcla de reacción se concentró mediante destilación del azeótropo de tolueno-ácido acético a presión reducida y el residuo se suspendió en NaHCO_3 acuoso saturado (200 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo con cloroformo (3 x 200 mL), la capa acuosa se ajustó a pH 10-11 mediante la adición de NaOH 3 M y se extrajo con cloroformo (9 x 100 mL). Se descartaron la torta de filtración y la capa acuosa. Las capas orgánicas recogidas se lavaron sucesivamente con salmuera (400 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{solución amoniacal}$ al 32 % en proporción 290:9:1) para obtener 13.82 g (24 %) de ((1-(4-acetamidobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)methyl)(etil)carbamato de bencilo como un aceite amarillo rojizo y 8.75 g (-80 % puro, 16 %) de ((1-(4-aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)methyl)(etil)carbamato de bencilo en forma de un aceite de color amarillo rojizo.

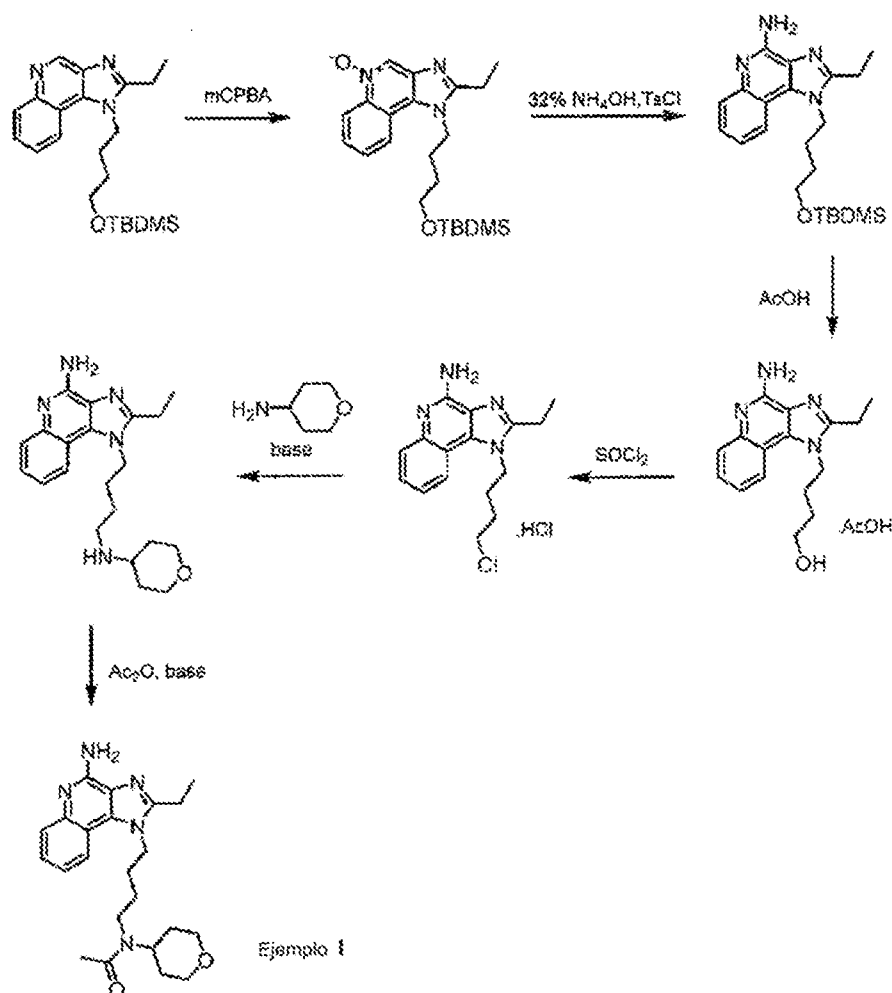
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 5H), 6.00 (br s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.61 (br s, 2H), 3.43 (q, 2H), 3.22 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.92-1.59 (m, 4H), 1.10 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 474.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 2: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, un condensador de reflujo, ((1-(4-acetamidobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)methyl)(etil)carbamato de bencilo (13.20 g, 27.87 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.68 g, 5.57 mmol, 0.2 eq) y tetrahydrofurano (420 mL) para obtener una solución amarilla. Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (18.25 g, 83.62 mmol, 3 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El control por TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{solución amoniacal}$ al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión incompleta. Fueron necesarios más dicarbonato de di-tert-butilo (6.08 g, 27.87 mmol, 1 eq) y un reflujo adicional durante 2 h para obtener una conversión completa. Se añadieron metanol (420 mL) y monohidrato de hidracina (11.16 g, 222.98 mmol, 8 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Fue necesario

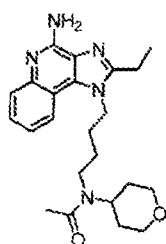
monohidrato de hidracina adicional (2.79 g, 55.75 mmol, 2 eq) y agitación adicional durante la noche para obtener una conversión completa según TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{solución amoniacal}$ al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS. Luego, la mezcla de reacción se vertió en diclorometano (800 mL), se lavó sucesivamente con HCl 1 N (250 mL), solución acuosa de sulfato de cobre (II) al 10 % (250 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (250 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró a presión reducida. Luego, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (400 mL) y se trató con HCl 4 N/1,4-dioxano (200 mL) a temperatura ambiente durante 60 minutos hasta que se controló por TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{solución amoniacal}$ al 32 % en proporción 140:9:1) indicó reacción completa. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (600 mL), el pH se ajustó a 10-11 mediante la adición de NaOH 3 M y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x250 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se reunió con la capa acuosa y se concentró mediante destilación del azeótropo de sec-butanol-agua a presión reducida. El crudo se extrajo con diclorometano que contenía etanol absoluto al 10 % (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron al vacío para obtener 12.80 g (80-90 % puro, cuantitativo) de ((1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo como un aceite de color amarillo oscuro. La sustancia se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

MS (ESI+) m/z 432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Esquema 4: síntesis del Ejemplo 1



Ejemplo 1



N-(4-(4-Amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida

Paso 1: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 1-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (véase la preparación B) (9.97 g, 25.99 mmol) y cloroformo (130 mL). Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico sólido (4.93 g, 28.59 mmol, 1.1 eq) a la solución durante 15 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El control por TLC (benceno/metanol/acetona en proporción 1:1:8) y HPLC/MS indicaron un consumo completo del material de partida después de la adición adicional de ácido 3-clorobenzoperoxoico (1.35 g, 7.80 mmol, 0.3 eq) y 30 minutos adicionales de agitación. Después la mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a presión reducida para obtener 9.64 g (93 %) de 5-óxido de 1-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina como un sólido de color beige-marrón. El material se usó sin purificación adicional para el siguiente paso.

MS (ESI+) m/z 400.1 [M+H]⁺

Paso 2: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 5-óxido de 1-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (9.64 g, 24.12 mmol), cloroformo (100 mL) y solución amoniacal (32 %, 100 mL). Se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (5.52 g, 28.95 mmol, 1.2 eq) a la mezcla bifásica en una porción y la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta control por TLC (benceno/metanol/acetona en proporción 1:1:8) y HPLC/MS indicó una conversión completa después de 2 h. Luego la mezcla se repartió entre cloroformo (150 mL) y salmuera (250 mL). La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se lavó con salmuera (2 x 150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 8.57 g (89 %) de 1-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina como un sólido de color marrón óxido. El material se usó sin purificación adicional para el siguiente paso.

MS (ESI+) m/z 399.1 [M+H]⁺

Paso 3: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 1-(4-((tert-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (8.57 g, 21.50 mmol), tetrahydrofurano (90 mL), agua (90 mL) y ácido acético (270 mL) y la solución rojiza resultante se agitó a 60 °C hasta control por TLC (benceno/metanol/acetona en proporción 1:1:8) y HPLC/MS indicó una conversión completa después de 16 h. Luego se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 0 °C y se ajustó a pH 8 con una adición gota a gota de NaOH 10 M (~ 333 mL). La capa acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y etanol (5 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida y el sólido resultante se extrajo con DMF para eliminar las sales de acetato de sodio. El extracto se concentró al vacío para proporcionar 6.78 g (92 %) de acetato de 4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-ol como un sólido beige-marrón.

MS (ESI+) m/z 285.1 [M+H]⁺

Paso 4: Se añadió cloruro de tionilo (7.04 g, 59.20 mmol, 3 eq) a una suspensión de acetato de 4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-ol (6.78 g, 19.73 mmol) en dicloroetano (300 mL) y la mezcla amarillo-beige se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El control por HPLC/MS mostró una conversión completa. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente metanol (25 mL). Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se lavó sucesivamente con acetona y dietiléter y se secó a alto vacío para obtener 5.021 g (75 %) de clorhidrato de 1-(4-clorobutil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo beige. Las soluciones de lavado se filtraron y el precipitado se lavó sucesivamente con acetona y dietiléter y se secó a alto vacío para obtener 0.401 g (6 %) de una segunda fracción del producto.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.88 (s, 1H), 8.74 (br s, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.02 (q, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.41 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 303.1 [M+H]⁺

Paso 5: A una suspensión de clorhidrato de 1-(4-clorobutil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (150 mg, 0.442 mmol) en DMA anhidro (4 mL), se le añadieron DIPEA (229 mg, 1.79 mmol, 4 eq) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (134 mg, 1.326 mmol, 3 eq) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4.5 días. El control por HPLC/MS mostró la formación de la sustancia deseada. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 67 mg (42 %) de 2-etil-1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina como un sólido amarillo-beige.

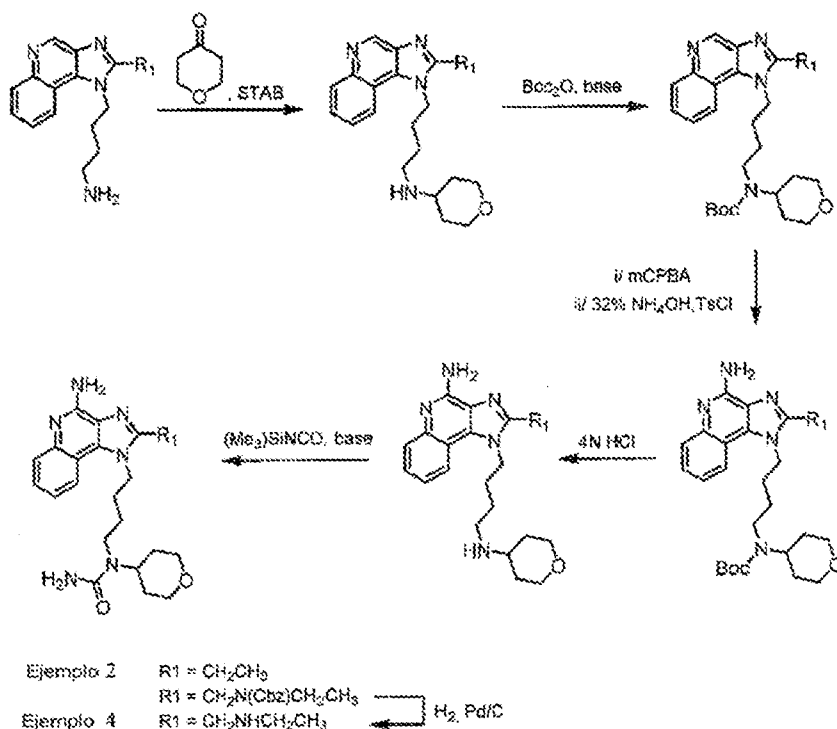
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 6.53 (br s, 2H), 4.54 (t, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.25 (dd, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 1.93-1.73 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.33 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 368.1 [M+H]⁺

Paso 6: Se cargó un matraz con forma de pera con una barra agitadora magnética, 2-etil-1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-4-amina (43 mg, 0.117 mmol; preparada mediante cromatografía de intercambio iónico en una resina PL-HCO_3 MP Agilent StratoSpheres para eliminar trazas de ácido fórmico), NaOH 2 M (88 μL , 0.176 mmol, 1.5 eq) y agua (1 mL) para obtener una suspensión de color amarillo pálido. Después de la adición de anhídrido acético (22 μL , 0.234 mmol, 2 eq), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta

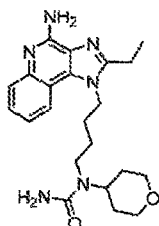
control por TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en proporción 9:1) y HPLC/MS indicaron un consumo completo del material de partida después de dos días. Luego, la mezcla de reacción se sometió directamente a TLC preparativa (SiO_2 20 cm^2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en proporción 9:1) para obtener 10.4 mg (22 %) de un sólido blanquecino.

5 RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) (mezcla de rotámeros) δ 8.09 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 4.59 (quint, 2H), 4.28 (m, 0.4H), 4.01-3.77 (m, 2.6H), 3.42 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.11 (s, 1.8H), 2.07 (s, 1.2H), 2.02-1.54 (m, 8H), 1.53-1.43 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 410.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Esquema 5: síntesis del Ejemplo 2 y 4



Ejemplo 2



1-(4-(4-Amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)urea

Paso 1: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-amina (véase la preparación D) (1.430 g, 5.329 mmol), tetrahydro-4H-piran-4-ona (533 mg, 5.329 mmol, 1 eq) y 1,2-dicloroetano (30 mL). Después de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1.581 g, 7.460 mmol, 1.4 eq) y ácido acético (320 mg, 5.329 mmol, 1 eq), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El control de la reacción por HPLC/MS y TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se detuvo con NaOH 1 M (30 mL), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 1,2-dicloroetano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo oleoso se secó mediante destilación del azeótropo de tolueno-agua a presión reducida y posteriormente a alto vacío. El crudo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 440:9:1 a 190:9:1) para obtener 1.652 g (88 %) de N-(4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)tetrahydro-2H-piran-4-amina como un aceite de color amarillo oscuro.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.54 (t, 3H), 1.39 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 353.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 2: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, N-(4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (824 mg, 2.338 mmol), trietilamina (473 g, 4.675 mmol, 2 eq) y 1,2-dicloroetano (15 mL) para obtener una solución amarilla. Después de la adición de dicarbonato de di-tert-butilo (510 mg, 2.338 mmol, 1 eq), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El control de la reacción por HPLC/MS y TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) mostró un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 5 % (15 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a presión reducida para producir 1.006 g (95 %) de (4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de tert-butilo como un aceite de color marrón rojizo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 4.54 (t, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.82-1.49 (m, 9H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 453.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 3: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, (4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de tert-butilo (1.002 g, 2.214 mmol) y diclorometano (15 mL) para obtener una solución de color amarillo oscuro. Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico sólido (0.955 g, 5.535 mmol, 2.5 eq) a la solución durante el transcurso de 5 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta control por TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicó una reacción completa después de 3 h. A la solución se le añadió solución amoniacal (32 %, 15 mL), seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (1.013 g, 5.313 mmol, 2.4 eq) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. El control de la reacción por HPLC/MS y TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) mostró un consumo completo del material de partida. Se separaron las dos capas y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio (solución saturada de bicarbonato de sodio: agua = 1:1, 1 x 50 mL) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 540:9:1) para obtener 613 mg (59 %) de (4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de tert-butilo en forma de un sólido amarillo-beige.

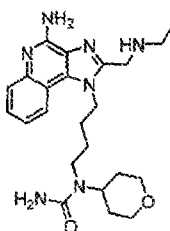
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) (mezcla de rotámeros) δ 7.90 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 5.42 (br s, 2H), 4.46 (t, 2H), 3.98 (m, 2,5H), 3.39 (t, 2H), 3.18 (2,4H), 2.94 (q, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.82-1.53 (m, 6H), 1.48 (t, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI+) m/z 468.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 4: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, (4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamato de tert-butilo (602 mg, 1.287 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (10 mL) para obtener una suspensión de color amarillo-beige. Se añadió HCl 4 N/1,4-dioxano (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 días. El control de la reacción por HPLC/MS y TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) mostró un consumo completo del material de partida. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con Et_2O anhidro (3x20 mL) y desionizado mediante cromatografía de intercambio iónico en un dispositivo de cartucho de PL-HCO_3^- MP SPE Agilent StratoSpheres (una amina cuaternaria soportada por polímero (forma HCO_3^-) para la eliminación de sales de TFA o HCl mediante extracción en fase sólida (SPE) - Agilent, n.º de orden PL3540-G603) para aislar la amina libre. La sustancia cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) para obtener 363 mg de 2-etil-1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina como un sólido amarillo-beige.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.31 (dt, 1H), 5.39 (br s, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.37 (dt, 2H), 2.94 (q, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.37 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 368.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 5: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 2-etil-1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-4-amina (367 mg, 0.999 mmol), trietilamina (101 mg, 0.999 mmol, 1 eq) y cloroformo anhidro (5 mL). La solución amarilla se enfrió a 0-4 °C en un baño de hielo, se añadió isocianato de trimetilsililo (127 mg, 1.099 mmol, 1.1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El control de la reacción por HPLC/MS y TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) mostró un consumo incompleto del material de partida después de 1 h. Se añadió isocianato de trimetilsililo adicional (127 mg, 1.099 mmol, 1 eq) cada 30 min durante las siguientes 5 h para obtener una conversión completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 20 cm^2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) para obtener 273 mg (67 %) de un sólido blanquecino.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.49 (t, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.95 (q, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.38 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 411.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

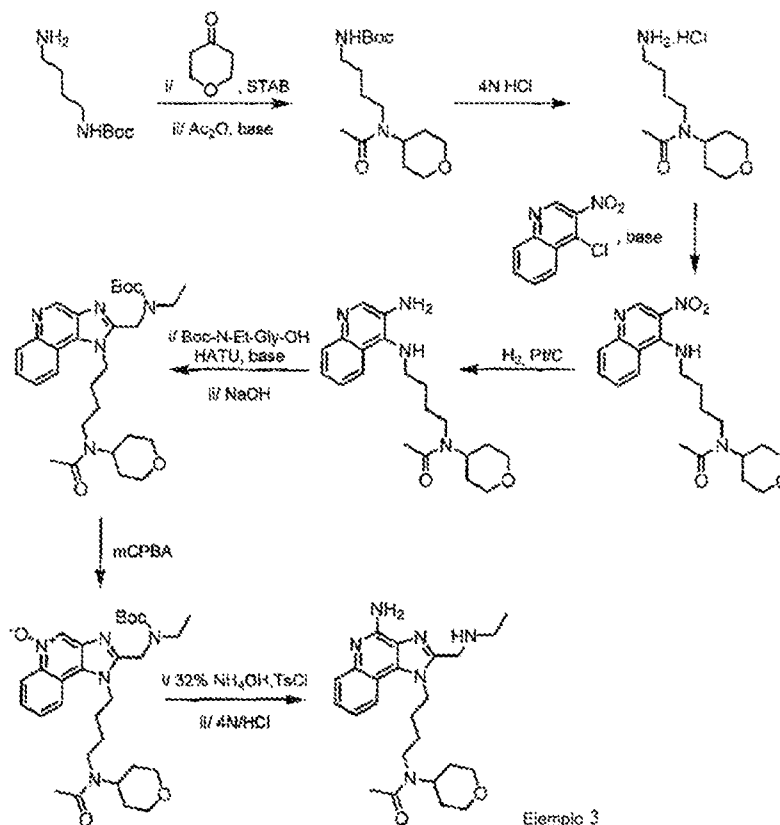


5

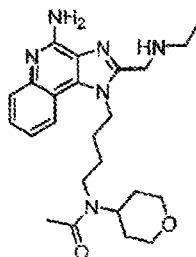
15

20

Esquema 6: síntesis del Ejemplo 3



Ejemplo 3



N-(4-(4-Amino-2-((etilamino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida

Paso 1: Se equipó un matraz de fondo redondo de 2 litros y tres bocas con una barra agitadora magnética KOMET™ octogonal de 50 mm x 21 mm, un condensador de reflujo conectado con un burbujeador de aceite mineral y dos tapones de vidrio. Se cargaron N-Boc-putrescina (56.41 g, 299.65 mmol, 1.5 eq), CH₂Cl₂ (500 mL) y tamices moleculares de 4 Å, polvo <5 micrómetros (Aldrich) (90 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (84.68 g, 399.53 mmol, 2 eq) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 5 min con agitación. Se añadió rápidamente una solución de oxan-4-ona (20.00 g, 199.77 mmol) en CH₂Cl₂ (500 mL) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. El progreso de la reacción fue controlado por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) y las manchas se detectaron mediante tratamiento con reactivo de ninhidrina y reactivo de cloro/o-toluidina. Se añadió oxan-4-ona adicional (4.00 g, 39.96 mmol, 0.2 eq) durante los dos días siguientes para obtener una conversión completa. Luego se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (75.80 g, 749.12 mmol, 3.75 eq) y anhídrido acético (45.89 g, 449.47 mmol, 2.25 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción fue controlado por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1). Luego se vertió la mezcla de reacción en agua fría (1.4 L), se eliminaron los tamices moleculares mediante filtración y se separó la capa de diclorometano de la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 250 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 250 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. La sustancia cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 440:9:1) para obtener 62.8 g (cuantitativo) de (4-(N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)butil)carbamato de tert-butilo en forma de un aceite de color naranja. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (mezcla de rotámeros) δ 4.81-4.43 (m, 1.6H), 4.01 (m, 2H), 3.71 (m, 0.4H), 3.56-3.30 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.93-1.35 (m, 17H). No se realizó LC-MS, ya que el compuesto no es detectable en UV.

Paso 2: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, una solución de (4-(N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)butil)carbamato de tert-butilo (62.81 g, 199.76 mmol) en diclorometano (1.3 L). Se añadió cuidadosamente una solución de HCl 4 N/1,4-dioxano (1.3 L) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción fue controlado por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 240:9:1) y las manchas se visualizaron mediante tratamiento con reactivo de ninhidrina. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar 51.46 g de clorhidrato de N-(4-aminobutil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida en forma de un sólido beige. La sustancia se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) (mezcla de rotámeros) δ 7.93 (m, 3H, NH₃⁺), 4.25 (m, 0.45H), 3.99-3.71 (m, 2.55H), 3.45-3.24 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 2H), 2.88-2.65 (m, 2H), 2.06 (s, 1.6H), 2.01 (s, 1.4H), 1.89-1.63 (m, 2H), 1.63-1.33 (m, 6H). No se realizó LC-MS, ya que el compuesto no es detectable en UV.

Paso 3: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, clorhidrato de N-(4-aminobutil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (cruda, 51.46 g, 199.91 mmol), trietilamina (121.37 g, 1199.43 mmol, 6 eq) y diclorometano (2.1 L) y la solución de color amarillo pálido resultante se enfrió a 0-4 °C en un baño de hielo. Una solución de 4-cloro-3-nitroquinolina (véase la preparación A) (45.87 g, 219.90 mmol) en CH₂Cl₂ (1.05 L) preparado en el paso anterior se añadió cuidadosamente, la mezcla resultante se agitó a 0-4 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción fue controlado por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 80:18:2 y 240:9:1) y por HPLC/MS y las manchas se visualizaron mediante tratamiento con reactivo de ninhidrina. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua (6 L) y una mezcla de diclorometano y metanol (9:1, 1 L). La capa acuosa se separó de la capa orgánica y se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1, 3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío. La sustancia cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 540:9:1) para proporcionar 72.89 g (94 %) de N-(4-((3-nitroquinolin-4-il)amino)butil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida como un aceite rojo-amarillo.

MS (ESI⁺) m/z 387.0 [M+H]⁺

Paso 4: Se cargó un recipiente PARR de 250 mL (recipiente a presión, Parr Instrument GmbH, Alemania) con N-(4-((3-nitroquinolin-4-il)amino)butil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (16.89 g, 43.71 mmol), platino al 5 % sobre

carbono (8.60 g, 2.19 mmol, 5 % en moles) y tolueno (90 mL). El recipiente se colocó en un agitador PARR y se presurizó a 50 psi (3.5 kg/cm²). La reacción fue monitoreada por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 240:9:1) y se completó después de una hora. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una pequeña almohadilla de CELITE® Hyflo Supercel, la torta de filtración se lavó varias veces con etanol y los filtrados se combinaron. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la sustancia cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 240:9:1 a 140:9:1) para proporcionar 14.28 g (92 %) de N-(4-((3-aminoquinolin-4-il)amino)butil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida como un aceite de color rojo anaranjado.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (mezcla de rotámeros) δ 8.49 (s, 0.4H), 8.45 (s, 0.6H), 8.02-7.92 (m, 1H), 7.91-7.73 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 1H), 4.55 (m, 0.6H), 4.16-3.05 (m, 11.4H), 2.14 (s, 1.8H), 2.04 (s, 1.2H), 1.90-1.44 (m, 8H); MS (ESI+) m/z 357.0 [M+H]⁺

Paso 5: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, N-(4-((3-aminoquinolin-4-il)amino)butil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida (1.00 g, 2.81 mmol), N-Boc-N-etilglicina (0.68 g, 3.37 mmol, 1.2 eq), hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HATU, 1.28 g, 3.37 mmol, 1.2 eq), trietilamina (0.85 g, 8.42 mmol, 3 eq), 4-dimetilaminopiridina (0.03 g, 0.28 mmol, 0.1 eq) y DMF anhidra (20 mL) para obtener una solución de color rojo-amarillo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta control por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión completa después de aproximadamente 10-12 horas. Luego se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo, disuelto en acetato de etilo, se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (20 mL), se añadió NaOH 2 M (4.91 mL, 9.82 mmol, 3.5 eq) y la mezcla resultante se sometió a reflujo hasta control por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión completa después de 18 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (100 mL) y HCl 1 M (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró al vacío. La sustancia cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 240:9:1) para obtener 1.24 g (84 %) de etil((1-(4-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)carbamato de tert-butilo en forma de un aceite de color amarillo anaranjado.

MS (ESI+) m/z 524.8 [M+H]⁺

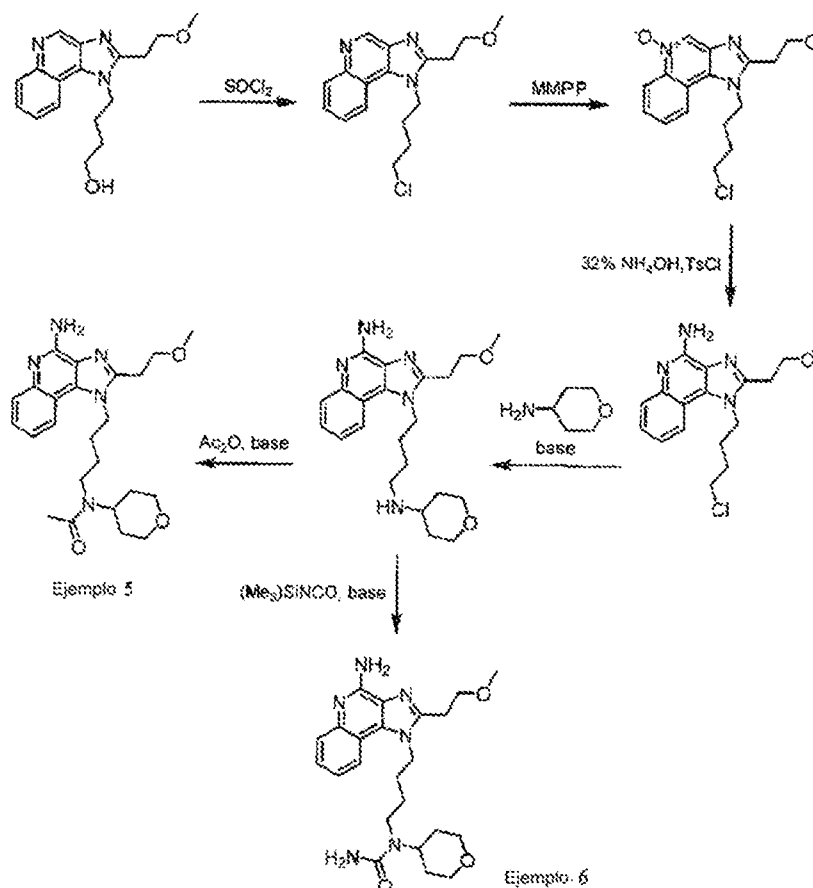
Paso 6: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, etil((1-(4-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)carbamato de tert-butilo (1.24 g, 2.37 mmol) y cloroformo (100 mL). Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico sólido (1.02 g, 5.92 mmol, 2.5 eq) a la solución durante el transcurso de 15 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche hasta que se controló por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión completa. Después, la solución se repartió entre cloroformo (100 mL) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida para proporcionar 1.33 g (cuantitativo) de 5-óxido de 2-(((tert-butoxicarbonil)etil)amino)metil-1-(4-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinoleína en forma de un aceite de color marrón rojizo. La sustancia se usó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

MS (ESI+) m/z 540.0 [M+H]⁺

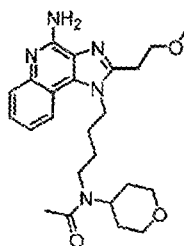
Paso 7: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 5-óxido de 2-(((tert-butoxicarbonil)etil)amino)metil-1-(4-(N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (1.33 g, 2.46 mmol), cloroformo (30 mL) y solución amoniacal (32 %, 30 mL). Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (0.47 g, 2.46 mmol, 1 eq) a la mezcla bifásica en una porción y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche hasta que se controló por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión completa. Luego se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo (70 mL) y se separaron las fases. La capa acuosa se ajustó a pH 7 con HCl 2 M y se extrajo con cloroformo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 240:9:1) para proporcionar 430 mg de un sólido amarillo-beige. Este último se trituró con disolventes calientes (sucesivamente acetato de etilo, acetona y metanol), se enfrió y se filtró para eliminar los productos secundarios. Una porción del sólido se disolvió en cloroformo (25 mL) y se trató con una solución de HCl 4 N/1,4-dioxano (25 mL) a temperatura ambiente durante la noche para eliminar el grupo protector Boc. Después de la evaporación de los volátiles al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) para obtener 202 mg de un sólido blanquecino.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) (mezcla de rotámeros) δ 7.91 (t, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 5.42 (br s, 2H), 4.59 (m, 2.4H), 4.10 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.71 (m, 0.6H), 3.42 (m, 2H), 3.25 (dt, 2H), 2.79 (q, 2H), 2.13 (s, 1.8H), 2.09 (s, 1.2H), 1.98 (m, 2H), 1.86-1.53 (m, 6H), 1.18 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 439.3 [M+H]⁺

Esquema 7: síntesis del Ejemplo 5 y 6



Ejemplo 5



5 N-(4-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida

Paso 1: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 4-(2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-ol (véase la preparación C) (9.48 g de material crudo, correspondiente a ~14.47 mmol de material de partida) y dicloroetano (400 mL) para obtener una solución de color marrón amarillento. Después de la adición de cloruro de tionilo (6.89 mL, 95.00 mmol, 6.5 eq), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h hasta control por TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en proporción 9:1) y HPLC/MS indicaron que la reacción se había completado. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano, se basificó con trietilamina (7.45 g, 73.67 mmol, 5 eq) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en proporción 95:5) para obtener 3.35 g (72 %, basado en 14.47 mmol de material de partida) de 1-(4-clorobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina como un aceite de color marrón rojizo.

15 MS (ESI⁺) m/z 317.9 319.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Paso 2: Se cargó un matraz de reacción con una barra agitadora magnética, clorhidrato de 1-(4-clorobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (3.35 g, 9.46 mmol) y agua (300 mL) para obtener una suspensión de color marrón rojizo. Después de la adición de monoperoxifalato de magnesio hexahidratado (MMPP) (4.68 g, 9.46 mmol, 1 eq), la mezcla se agitó a 60 °C. Después de un tiempo de reacción de 2 h, se añadió monoperoxifalato hexahidratado de magnesio (4.68 g, 9.46 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 90 min hasta control por TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en proporción 9:1) y HPLC/MS indicaron que la reacción se había completado. La mezcla de

reacción se extrajo con cloroformo (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (1 x 50 mL). La capa de bicarbonato se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío para obtener 1.75 g (55 %) de 5-óxido de 1-(4-clorobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un aceite amarillo oscuro. El material se usó sin purificación adicional para el siguiente paso.

MS (ESI+) m/z 333.9 335.8 [M+H]⁺

Paso 3: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 5-óxido de 1-(4-clorobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (1.75 g, 5.24 mmol), cloroformo (50 mL) y solución amoniacal (32 %, 50 mL). Se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1.20 g, 6.29 mmol, 1.2 eq) a la mezcla bifásica en una porción y la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. El control por TLC (CH₂Cl₂/MeOH en proporción 9:1) y HPLC/MS indicaron que la reacción y la formación del producto deseado se habían completado. La mezcla se diluyó con cloroformo (100 mL) y salmuera (150 mL). La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El aceite residual de color amarillo parduzco se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 586 mg (34 %) de 1-(4-clorobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina como un sólido amarillo.

MS (ESI+) m/z 332.9 334.8 [M+H]⁺

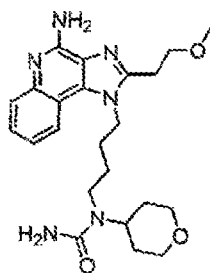
Paso 4: En un vial sellado, se agitó una mezcla de 1-(4-clorobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (150 mg, 0.451 mmol), yoduro de sodio (68 mg, 0.451 mmol, 1 eq), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (116 mg, 0.901 mmol, 2 eq), 4-aminotetrahidropirano (137 mg, 1.352 mmol, 3 eq) y tamiz molecular 4Å, polvo <5 micrones (Aldrich) (750 mg) en DMA anhidro (4.5 mL) a 100 °C durante 4 días hasta que el control por HPLC/MS indicó que la reacción y la formación de la sustancia deseada eran completas. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar 302 mg de 2-(2-metoxietil)-1-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina como un residuo marrón. El material se usó sin purificación adicional para el siguiente paso.

MS (ESI+) m/z 398.0 [M+H]⁺

Paso 5: Se cargó un matraz con forma de pera con una barra agitadora magnética, 2-(2-metoxietil)-1-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (302 mg, 0.760 mmol), solución de NaOH 2 N (3.799 mL, 7.597 mmol, 10 eq) y agua (5 mL) para obtener una solución amarilla. Después de la adición de anhídrido acético (0.776 g, 7.597 mmol, 10 eq), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y el progreso de la reacción se controló mediante HPLC/MS. Luego se añadieron solución de NaOH 2 N (15.194 mL, 30.388 mmol, 40 eq) y anhídrido acético (3.102 g, 30.388 mmol, 40 eq) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante otras 24 h. La mezcla de reacción se filtró y el producto se aisló mediante HPLC preparativa para obtener 89 mg (27 %) de un sólido de color amarillo parduzco.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.24-3.68 (m, 5H), 3.45-3.09 (m, 9H), 2.01 (d, 3H), 1.89-1.34 (m, 8H); MS (ESI+) m/z 439.9 [M+H]⁺

Ejemplo 6



1-(4-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)urea

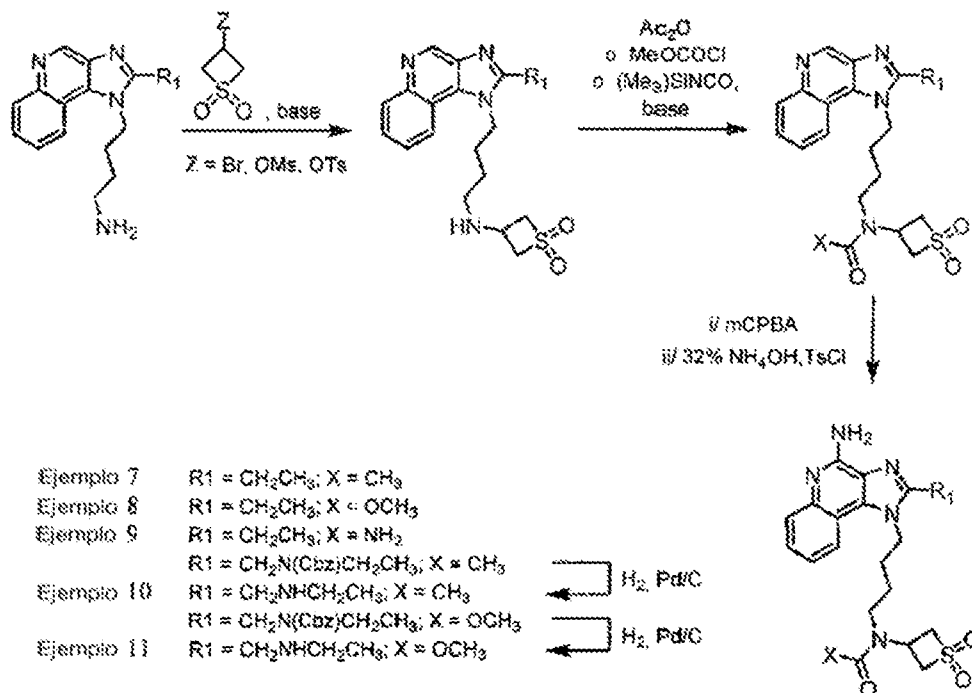
Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, 2-(2-metoxietil)-1-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (obtenida en el Ejemplo 5, Pasos 1-4) (281 mg, 0.706 mmol), trietilamina (71 mg, 0.706 mmol, 1 eq) y cloroformo anhidro (5 mL) para obtener una solución amarilla. La solución se enfrió a 0-4 °C en un baño de hielo y después de la adición de isocianato de trimetilsililo (89 mg, 0.776 mmol, 1.1 eq) la reacción se agitó a temperatura ambiente. El control de la reacción por HPLC/MS y TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) mostraron un consumo incompleto del material de partida después de 1 h. Se añadió isocianato de trimetilsililo adicional (81 mg, 0.706 mmol, 1 eq) cada 30 min durante las siguientes 3.5 h para obtener una conversión completa. Luego la reacción se detuvo mediante la adición de agua (5 mL) y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con 100 mL de etanol absoluto y luego se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen. Se añadieron otros 100 mL de etanol

absoluto y la solución se evaporó al vacío. El material crudo se purificó por TLC (SiO₂ 20 cm², CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) para proporcionar 91 mg (29 %) de un sólido blanquecino.

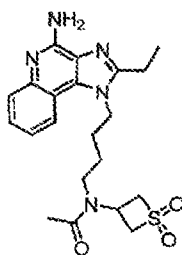
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.77 (br s, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.04-3.76 (m, 5H), 3.38-3.24 (m, 5H), 3.19 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 1.88-1.53 (m, 6H), 1.45 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 441.5 [M+H]⁺

5

Esquema 8: síntesis del Ejemplo 7-11 (con fines ilustrativos)



Ejemplo 7 (con fines ilustrativos)



10 N-(4-(4-Amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)acetamida

Paso 1: Se suspendió 4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butan-1-amina (véase la preparación D) (10.4 g, 38.7 mmol) en MeOH/THF (1:1.5 v/v, 150 mL) y se añadió gota a gota una solución de trietilamina (51.9 mL, 373.5 mmol, 9.65 eq) en MeOH/THF (1:1 v/v, 20 mL). Luego se añadió en porciones 1,1-dióxido de 3-bromotietano (9.3 g, 50.3 mmol, 1.3 eq) y la solución resultante se agitó a 70 °C hasta control por TLC (CH₂Cl₂/MeOH en proporción 9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión casi completa después de 18 h. Luego se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo marrón se repartió entre CH₂Cl₂ y agua, la fase orgánica se lavó varias veces con agua y las fases acuosas combinadas se extrajeron varias veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron. Después, el sólido resultante se lavó sucesivamente con EtOAc y éter de petróleo y se secó al vacío para producir 1,1-dióxido de 3-((4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)amino)tietano (5.68 g, 39 %) como un sólido beige.

15

20

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.01 (q, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 373.1 [M+H]⁺

Paso 2: A una solución de 1,1-dióxido de 3-((4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)amino)tietano (3.14 g, 8.42 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0 °C se le añadieron trietilamina (3.5 mL, 25.3 mmol, 3 eq) disuelta en CH₂Cl₂ (5 mL) y anhídrido de ácido acético (3.1 mL, 33.7 mmol, 4 eq) disueltos en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a 0

25

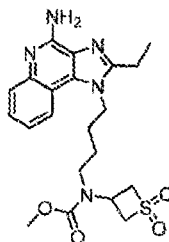
°C y luego a temperatura ambiente durante 18 h hasta que el seguimiento por HPLC/MS indicó una conversión completa. La reacción se separó por filtración y el filtrado se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se lavó tres veces con agua y las fases acuosas combinadas se lavaron dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. Después, el sólido resultante se lavó sucesivamente con EtOAc y éter de petróleo y se secó al vacío para obtener N-(1,1-dioxidotietan-3-il)-N-(4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)acetamida (2.16 g, 62 %) como un sólido blanquecino.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 4.72-4.12 (m, 7H), 3.39 (t, 2H), 3.02 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 1.42 (t, 3H); MS (ESI+) *m/z* 415.0 [M+H]⁺

Paso 3: A una solución agitada magnéticamente de N-(1,1-dioxidotietan-3-il)-N-(4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)acetamida (330 mg, 0.796 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se le añadió ácido peroxiacético (38-40 % en ácido acético, 398 µL, 2.388 mmol, 3 eq) a temperatura ambiente y la mezcla resultante luego se agitó a reflujo durante 3 h. La finalización de la conversión se controló mediante análisis por HPLC/MS. Luego se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 mL) y se agitó durante 5 min. Luego se evaporó el disolvente orgánico y la fase acuosa resultante se liofilizó para proporcionar el 5-óxido de 1-(4-(N-(1,1-dioxidotietan-3-il)acetamido)butil)-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (340 mg) como un polvo blanco (MS (ESI+) *m/z* 430.8 [M+H]⁺). El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y se añadió un exceso de solución de hidróxido de amonio al 32 % (1 mL). Se añadió luego gota a gota cloruro de tosilo (151 mg, 0.790 mol, 1 eq) en CH₂Cl₂ (3 mL) a la mezcla agitada vigorosamente a temperatura ambiente y se continuó la agitación hasta TLC (CH₂Cl₂/MeOH en proporción 9:1) y el control por HPLC/MS indicaron una conversión completa después de 1.5 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sonicó en MeOH (5 mL). El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con MeOH para obtener 160 mg (47 %) de un polvo blanco. Alternativamente, las dos reacciones químicas sucesivas se pueden realizar en un solo recipiente sin aislar el intermedio de N-óxido.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.93-4.13 (m, 7H), 3.39 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.38 (t, 3H); MS (ESI+) *m/z* 430.2 [M+H]⁺

Ejemplo 8 (con fines ilustrativos)

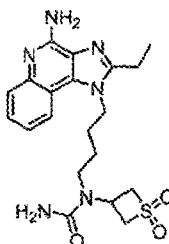


(4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(1,1-dioxidotietan-3-il)carbamato de metilo

Preparado como se describe en el Ejemplo 7, comenzando con 600 mg (1.61 mmol) de 1,1-dióxido de 3-((4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)amino)tietano (del paso 1) y usando clorocarbonato de metilo (2 eq) para la formación del carbamato para producir 190 mg (rendimiento total del 23 % para 3 pasos) de la sal tosilo como un sólido blanquecino.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (d, 0.8H, 2xCH de tosilo), 7.40 (t, 1H), 7.10 (d, 0.8H, 2xCH de tosilo), 4.62-4.24 (m, 7H), 3.60 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.98 (q, 2H), 2.28 (s, 1.2H, CH₃ de tosilo), 1.84-1.57 (m, 4H), 1.39 (t, 3H); MS (ESI+) *m/z* 446.0 [M+H]⁺

Ejemplo 9 (con fines ilustrativos)

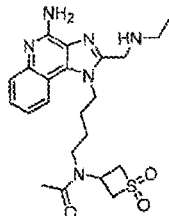


1-(4-(4-Amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-1-(1,1-dioxidotietan-3-il)urea

Preparado como se describe en el Ejemplo 7, comenzando con 80 mg (0.215 mmol) de 1,1-dióxido de 3-((4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)amino)tietano (del paso 1) y usando isocianato de trimetilsililo (4 eq) para la formación de la urea para producir 8.5 mg (rendimiento total del 9 % para 3 pasos) de un sólido beige.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (mezcla de rotámeros) δ 8.17 (d, 1H), 8.08 (br s, 0.5H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 6.14 (br s, 2H), 5.39 (br s, 1.5H), 4.67-4.14 (m, 7H), 3.50 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.40 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 431.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 10 (con fines ilustrativos)



N-(4-(4-Amino-2-((etilamino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(1,1-dioxidotietan-3-ilo)acetamida

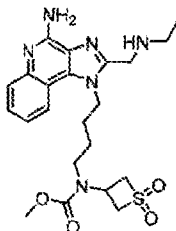
Pasos 1-3: Preparado como se describe en el Ejemplo 7, usando ((1-(4-aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo (véase la preparación E) (1 g, 2.317 mmol) como material de partida para producir 261 mg (19 % en 3 etapas) de ((4-amino-1-(4-(N-(1,1-dioxidotietan-3-il)acetamido)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo en forma de una espuma blanquecina.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.53 (ddd, 1H), 7.43-7.28 (m, 6H), 5.46 (br s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.66-4.19 (m, 7H), 3.55-3.22 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.97-1.56 (m, 4H), 1.10 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 573.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 4: Se cargó un matraz de fondo redondo, equipado con un adaptador de lavado de entrada de tabique con llave de paso, con una barra agitadora magnética, ((4-amino-1-(4-(N-(1,1-dioxidotietan-3-il)acetamido)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo (261 mg, 0.440 mmol) y metanol (20 mL) para obtener una solución incolora. Después de la adición de paladio al 10 % sobre carbón activado (469 mg, 0.440 mmol, 1 eq), el aparato se conectó a un globo lleno de hidrógeno y alternativamente se evacuó y se llenó con hidrógeno tres veces. Luego se admitió hidrógeno en el sistema y la mezcla de reacción se agitó a presión atmosférica a temperatura ambiente durante la noche. El control por TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión incompleta. Fueron necesarios 10 % más de paladio sobre carbón activado (0.469 g, 0.440 mmol) y agitación adicional durante la noche para obtener una conversión completa. Luego se purgó el aparato con argón y se eliminó el catalizador mediante filtración a través de una fina capa de CELITE® Hyflo Supercel en un embudo de filtración de vidrio de porosidad parcialmente gruesa (porosidad = 16-40 μm). La torta de filtración se lavó con metanol (3 x 50 mL), los filtrados combinados se filtraron a través de una membrana de PTFE de 0.45 μm para eliminar los residuos de catalizador y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 20 cm^2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ /solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) para obtener 108 mg (53 %) de un sólido blanquecino.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 2H), 7.53 (ddd, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 5.70 (br s, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.61-4.21 (m, 5H), 4.10 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.79 (q, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.17 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 459.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 11 (con fines ilustrativos)

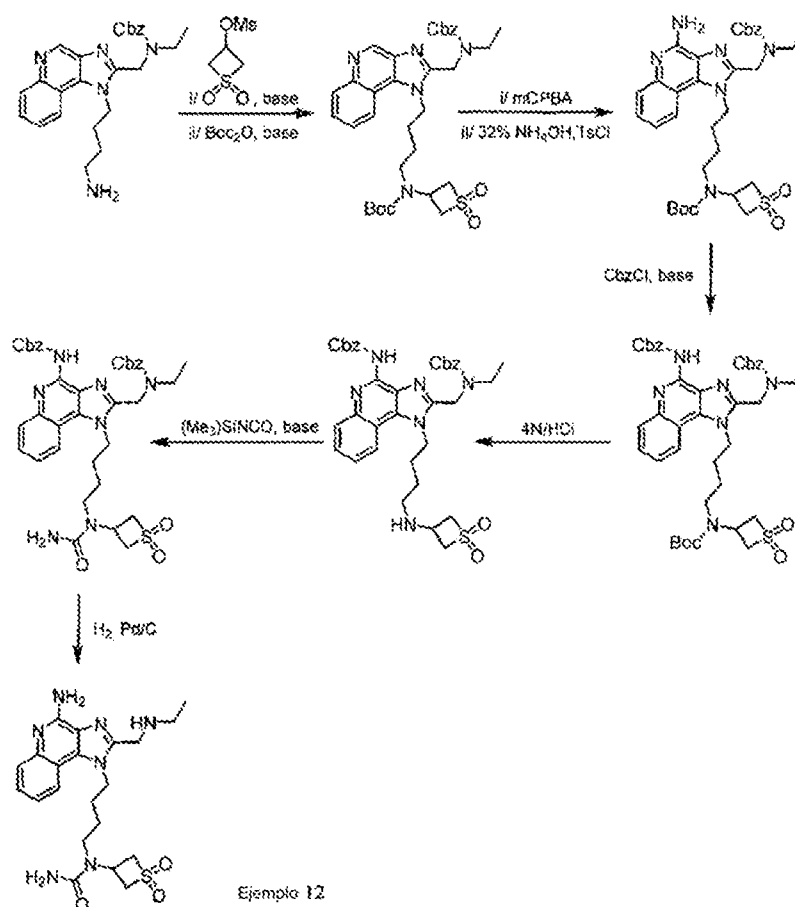


(4-(4-amino-2-((etilamino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(1,1-dioxidotietan-3-il)carbamato de metilo

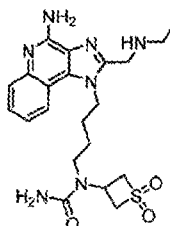
Preparado como se describe en el Ejemplo 10, comenzando con 1 g (0.317 mmol) de ((1-(4-aminobutyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo (véase la preparación E) y usando cloroformiato de metilo (1 eq) para la formación del carbamato para producir 131 mg (rendimiento total del 12 % para 4 pasos) de un sólido blanquecino.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 2H), 7.52 (ddd, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.54-4.35 (m, 3H), 4.33-4.18 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 2.78 (q, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.17 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Esquema 9: síntesis del Ejemplo 12 (con fines ilustrativos)



Ejemplo 12 (con fines ilustrativos)



1-(4-(4-Amino-2-((etilamino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-1-(1,1-dioxidotietan-3-ilo)urea

- 5 Paso 1: Se cargó un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 mL, equipado con un condensador de reflujo, con una barra agitadora magnética, ((1-(4-aminobutil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo (véase la preparación E) (1.000 g, 2.317 mmol), metanosulfonato de 1,1-dioxidotietan-3-ilo (557 mg, 2.781 mmol, 1.2 eq), DIPEA (1.797 g, 13.904 mmol, 6 eq) y una mezcla de THF/agua (4:1 v/v, 20 mL) para obtener una suspensión amarilla que se calentó a reflujo hasta control por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 90:9:1) y HPLC/MS indicaron un consumo completo del material de partida después de 2 h. Luego se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. A continuación, se añadieron dicarbonato de di-tert-butilo (Boc₂O) (506 mg, 2.317 mmol, 1 eq), N,N-diisopropiletilamina (599 mg, 4.635 mmol, 2 eq) y 4-dimetilaminopiridina (28 mg, 0.232 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, el control por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión incompleta. Se añadió Boc₂O adicional (506 mg, 2.317 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 60 °C durante la noche. El control por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniacal al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión incompleta. Se añadieron Boc₂O adicional (1.011 g, 4.635 mmol, 2 eq) y DIPEA (599 mg, 4.635 mmol, 2 eq) cada 80 min durante las siguientes 4 h y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 60 °C para obtener una conversión completa. Luego la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó sucesivamente con CuSO₄ acuoso al 10 % (2 x 50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró a presión reducida para obtener 1.48 g (cuantitativo, crudo) de
- 10
- 15
- 20

(4-(2-(((benciloxi)carbonil)(etil)amino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(1,1-dioxidotietan-3-il)carbamato de tert-butilo como un aceite amarillo rojizo para usar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ESI+) m/z 636.4 [M+H]⁺

Paso 2: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra de agitación magnética, (4-(2-(((benciloxi)carbonil)(etil)amino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(1,1-dioxidotietan-3-il)carbamato de tert-butilo (1.480 g, 2.328 mmol) y CH₂Cl₂ (20 mL) para obtener una solución de color amarillo rojizo. Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico sólido (1.004 g, 5.820 mmol, 2.5 eq.) durante 5 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El control por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniaca al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión completa. A la solución se le añadió solución amoniaca (32 %, 20 mL), seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (1.065 g, 5.587 mmol, 2.4 eq) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. El control por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniaca al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicaron una conversión completa. Se separaron las dos capas y la capa orgánica se lavó con agua (20 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío para obtener 1.515 g de (4-(4-amino-2-(((benciloxi)carbonil)(etil)amino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(1,1-dioxidotietan-3-il)carbamato de tert-butilo como un aceite amarillo rojizo para usar en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS (ESI+) m/z 651.4 [M+H]⁺

Paso 3: Se cargó un matraz de fondo redondo con tabique y entrada de argón con (4-(4-amino-2-(((benciloxi)carbonil)(etil)amino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(1,1-dioxidotietan-3-il)carbamato de tert-butilo crudo (1.515 g, 2.328 mmol) y CH₂Cl₂ (20 mL) para obtener una solución de color amarillo rojizo. Luego se añadieron trietilamina (283 mg, 2.793 mmol, 1.2 eq), 4-dimetilaminopiridina (28 mg, 0.233 mmol, 0.1 eq) y cloroformiato de bencilo (477 mg, 2.793 mmol, 1.2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron en porciones más cloroformiato de bencilo (2.54 g, 14.89 mmol, 6.4 eq) y trietilamina (1.51 g, 14.89 mmol, 6.4 eq) durante las siguientes 3 h y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche hasta control por TLC (CHCl₃/MeOH/solución amoniaca al 32 % en proporción 140:9:1) y HPLC/MS indicó una conversión completa. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con dicloroetano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 30 %/EtOH en proporción 3:1 en éter de petróleo que contenía una solución amoniaca concentrada al 2 %) para obtener 257 mg (14 %) de ((4-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(4-((tert-butoxicarbonil)(1,1-dioxidotietan-3-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo como un aceite amarillo.

MS (ESI+) m/z 785.6 [M+H]⁺

Paso 4: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL equipado con una barra de agitación magnética con ((4-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(4-((tert-butoxicarbonil)(1,1-dioxidotietan-3-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo (257 mg, 0.327 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (5 mL) para obtener una solución amarilla. Después de la adición de HCl 4 N/1,4-dioxano (2.5 mL), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. El control por TLC (EtOAc al 50 %/EtOH en proporción 3:1 en éter de petróleo que contenía una solución amoniaca concentrada al 2 %) indicó una conversión completa. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en metanol y se desionizó mediante cromatografía de intercambio iónico en un cartucho PL-HCO₃ MP SPE Agilent StratoSpheres (ver arriba) para aislar 230 mg (cuantitativo, crudo) de ((4-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(4-((1,1-dioxidotietan-3-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo en forma de un aceite amarillo. La sustancia se utilizó en el siguiente experimento sin purificación adicional.

MS (ESI+) m/z 685.4 [M+H]⁺

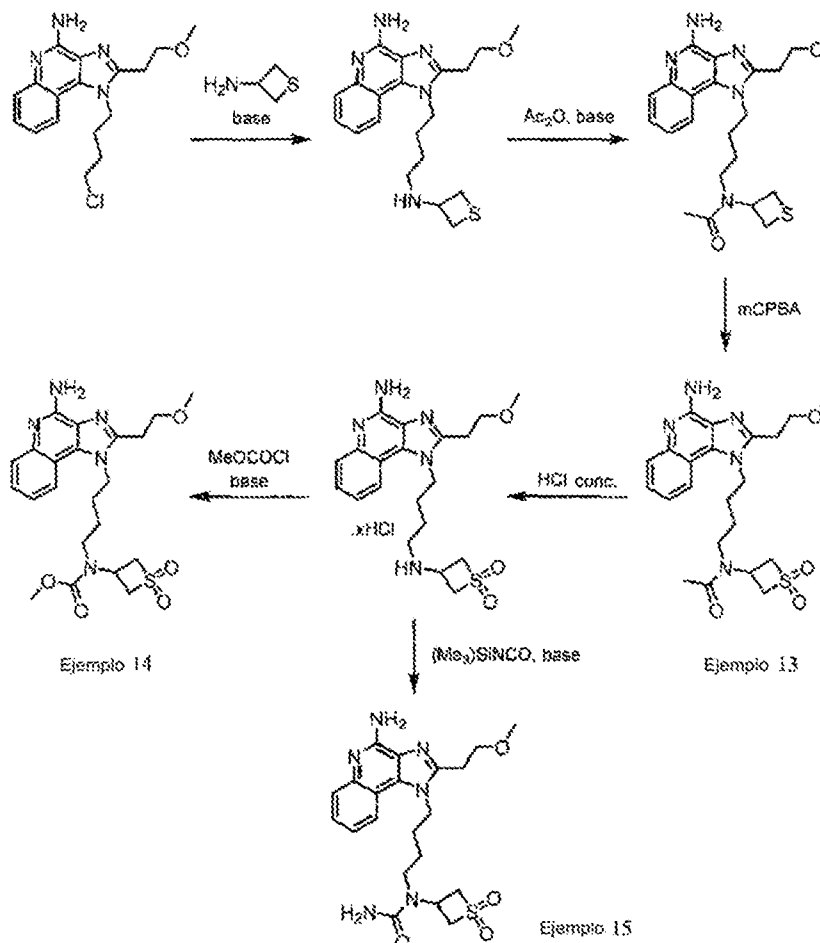
Paso 5: Se cargó un matraz de fondo redondo con una barra agitadora magnética, ((4-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(4-((1,1-dioxidotietan-3-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo (230 mg, 0.336 mmol), trietilamina (47 µL, 0.336 mmol, 1 eq) y cloroformo anhidro (5 mL) y la solución amarilla resultante se enfrió a 0-4 °C en un baño de hielo. Después de la adición de isocianato de trimetilsililo (46 µL, 0.336 mmol, 1 eq), la reacción se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 70 %/EtOH en proporción 3:1 en éter de petróleo que contenía una solución amoniaca concentrada al 2 %) y mediante HPLC/MS. Después de un tiempo de reacción de 45 min, se añadió isocianato de trimetilsililo adicional (una gota) y fue necesario agitar más a temperatura ambiente durante 2 h para obtener una conversión completa. Luego se detuvo la reacción mediante la adición de agua (1 mL) y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego la mezcla se diluyó con etanol absoluto (20 mL) y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen (~10 mL). Se añadió etanol absoluto (20 mL) y la solución se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, se cargó en EXTRELUT[®]NT (n.º de orden 1.15092.1000, Merck KGaA) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/EtOH al 40 % en proporción 3:1 en éter de petróleo que contenía una solución concentrada de amoníaco al 2 %) para obtener 110 mg (45 %) de ((4-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(4-(1-(1,1-dioxidotietan-3-il)ureido)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo en forma de un sólido amarillo claro.

MS (ESI+) m/z 728.4 $[M+H]^+$. No se realizó ninguna medición de RMN debido a la insolubilidad del compuesto en disolventes de RMN comunes.

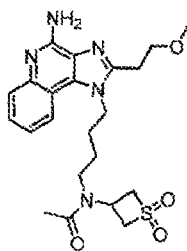
Paso 6: Se cargó un matraz de fondo redondo, equipado con un adaptador de lavado de entrada de tabique con llave de paso, con una barra agitadora magnética, ((4-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(4-(1-(1,1-dioxidotietan-3-il)ureido)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il)metil)(etil)carbamato de bencilo (97 mg, 0.133 mmol) y metanol (20 mL) para obtener una suspensión incolora. Después de la adición de paladio al 10 % sobre carbón activado (142 mg, 0.133 mmol, 1 eq), el aparato se conectó a un globo lleno de hidrógeno y, alternativamente, se evacuó y se llenó con hidrógeno tres veces. Luego se admitió hidrógeno en el sistema y la mezcla de reacción se agitó a presión atmosférica a temperatura ambiente durante la noche. El control por TLC (EtOAc al 70 %/EtOH 3:1 en éter de petróleo que contiene una solución amoniacal concentrada al 2 %) y HPLC/MS mostraron un consumo completo del material de partida. El aparato se purgó con argón y el catalizador se eliminó mediante filtración a través de una fina capa de CELITE® Hyflo Supercel en un embudo de filtración de vidrio de porosidad parcialmente gruesa (porosidad = 16-40 μ m). La torta de filtración se lavó con MeOH (3 x 50 mL) y los filtrados combinados se filtraron a través de una membrana de PTFE de 0.45 μ m para eliminar los residuos del catalizador y se concentraron a presión reducida para obtener 30 mg (49 %) de un sólido amarillo-beige.

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.56-4.37 (m, 3H), 4.33-4.19 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.63 (q, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.06 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 460.1 $[M+H]^+$

Esquema 10: síntesis del Ejemplo 13-15 (con fines ilustrativos)



Ejemplo 13 (con fines ilustrativos)



N-(4-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)acetamida

Paso 1: A una solución de 1-(4-clorobutil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (obtenida en el Ejemplo 5, Pasos 1-3) (286 mg, 0.859 mmol) en DMA anhidro (10 mL) se le añadieron yoduro de sodio (129 mg, 0.859 mmol, 1 eq), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (449 μ L, 2.578 mmol, 3 eq), clorhidrato de tietan-3-amina (341 mg, 2.578 mmol, 3 eq) y tamiz molecular 4A, polvo <5 micras (Aldrich) (1.5 g). La mezcla de reacción amarilla se agitó a 100 °C hasta que el seguimiento por HPLC/MS indicó la reacción completa y la formación de la sustancia deseada después de 4 días. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para obtener 504 mg (crudo) de 2-(2-metoxietil)-1-(4-(tietan-3-ilamino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina como un residuo marrón. La sustancia cruda se utilizó para el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

MS (ESI+) m/z 385.9 [M+H]⁺

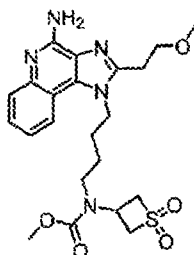
Paso 2: Se cargó un matraz con forma de pera con una barra de agitación magnética, 2-(2-metoxietil)-1-(4-(tietan-3-ilamino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina cruda (504 mg, 1.3 mmol), NaOH 2 M (6.536 mL, 13.07 mmol, 10 eq) y agua (5 mL) para obtener una suspensión de color marrón. Después de la adición de anhídrido acético (1.22 mL, 13.07 mmol, 10 eq), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El seguimiento por HPLC/MS indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se separó por filtración y el producto se aisló mediante HPLC preparativa para proporcionar 91 mg (16 %) de N-(4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(tietan-3-il)acetamida en forma de un sólido amarillo-beige.

MS (ESI+) m/z 427.9 [M+H]⁺

Paso 3: Se cargó un matraz con forma de pera con una barra agitadora magnética, N-(4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(tietan-3-il)acetamida (91 mg, 0.213 mmol), cloroformo (5 mL) y metanol (5 mL) para obtener una solución de color amarillo claro. Se añadió en porciones ácido 3-clorobenzoperoxoico sólido (110 mg, 0.638 mmol, 3 eq) a la solución y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El control por HPLC/MS indicó una reacción incompleta. Fueron necesarios ácido 3-clorobenzoperoxoico adicional (73 mg, 0.426 mmol, 2 eq) y agitación adicional durante la noche para obtener una conversión completa del material de partida. La solución se repartió entre cloroformo (50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. La sustancia cruda se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 6.4 mg (7 %) de un sólido blanquecino.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.66-4.16 (m, 7H), 3.84 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.86-1.62 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 459.8 [M+H]⁺

Ejemplo 14 (con fines ilustrativos)



(4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)(1,1-dioxidotietan-3-il)carbamato de metilo

Paso 1: N-(4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(1,1-dioxidotietan-3-il)acetamida (Ejemplo 13) (440 mg, 0.95 mmol) se suspendió en metanol (12 mL) seguido de la adición de HCl concentrado (2.5 mL). La mezcla se agitó a 100 °C bajo irradiación con microondas hasta que el seguimiento por HPLC/MS indicó una conversión casi completa después de 2.5 h. Luego la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar 380 mg (87 %) de clorhidrato de 1,1-dióxido

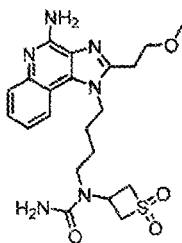
de 3-((4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)amino)tietano como un sólido amorfo de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

MS (ESI+) m/z 418.4 [M+H]⁺

Paso 2: Se añadió cloroformiato de metilo (21 µL, 0.27 mmol, 1 eq) a temperatura ambiente a una suspensión de clorhidrato de 1,1-dióxido de 3-((4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)amino)tietano (114 mg, 0.27 mmol) y K₂CO₃ (94 mg, 0.81 mmol, 3 eq) en H₂O (3 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El control por HPLC/MS indicó una conversión incompleta. Fue necesario cloroformiato de metilo adicional (21 µL, 0.27 mmol, 1 eq) y agitación adicional durante 1 h para obtener un consumo completo del material de partida. Luego la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se descartó y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a presión reducida. La sustancia cruda se sometió a TLC preparativa (SiO₂ 20 cm¹, CH₂Cl₂/metanol/solución amoniacal al 32 % en proporción 190:9:1 a 230:18:2 luego CH₂Cl₂/metanol/solución amoniacal al 32 % en proporción 150:9:1) para producir 50 mg (38 %) de un sólido blanco.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.0 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.59-4.24 (m, 7H), 3.83 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 1.69 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 476.5 [M+H]⁺

Ejemplo 15 (con fines ilustrativos)



1-(4-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-1-(1,1-dioxidotietan-3-il) urea

Se mezclaron clorhidrato de 1,1-dióxido de 3-((4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)amino)tietano (obtenido en el ejemplo 14, Paso 1) (270 mg, 0.64 mmol) y trietilamina (404 µL, 2.91 mmol, 4.5 eq) en cloroformo (10 mL). Se añadió isocianato de trimetilsililo (96 µL, 0.71 mmol, 1.1 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción fue controlada por TLC (CH₂Cl₂/CHCl₃/metanol/solución amoniacal al 32 % en proporción 100:80:18:2) y HPLC/MS. Fue necesario isocianato de trimetilsililo adicional (192 µL, 1.40 mmol, 2.2 eq) y agitación adicional a temperatura ambiente durante la noche para obtener un consumo completo del material de partida. Luego se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con CH₂Cl₂ (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Luego se extrajo la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. La sustancia cruda se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂/metanol/solución amoniacal al 32 % en proporción 150:9:1 y luego 180:18:2) para producir 34 mg (11 %) de un sólido blanquecino.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.57 (br s, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.73-4.17 (m, 7H), 3.84 (t, 2H), 3.30 (m, 5H), 3.19 (t, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.65 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 461.4 [M+H]⁺

Ejemplo A - perfilado *in vitro*:

1) Ensayo de inducción de IFN-α: inducción de IFN-α mediante agonistas de TLR en PBMC humanas

Abreviaturas: BSA = albúmina sérica bovina; PBS = tampón de fosfato pH 7.4; PE = ficoeritrina; EDC = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Materiales y dispositivos: Dispositivo Bio Plex 200 Luminex y software BioPlex Manager; placas filtrantes MultiScreen (Millipore, MABVN1250); viales de reacción de baja unión de 1.5 mL (Sarstedt, 72.706.600); tampón de activación: fosfato diácido de Na 0.1 M, fosfato ácido de Di-Na 0.1 M, pH 6.2; solución de sulfo-NHS (N-hidroxisulfosuccinimida): 50 mg/mL en agua (recién preparada); solución EDC: 50 mg/mL en agua (recién preparada); tampón de acoplamiento: PBS; tampón de lavado: PBS + Tween20 al 0.05 %; tampón de bloqueo: PBS + 10 mg/mL de BSA + azida sódica al 0.05 %; tampón de ensayo: PBS + 10 mg/mL de BSA;

Otros materiales y dispositivos (pipetas, recipientes de reacción, agitador, etc.) eran equipos de laboratorio estándar; el agua era de calidad MilliQ y los tampones se filtraron de forma estéril antes de su uso.

(Pre)Incubación de células:

En cada pocillo de una placa con fondo en U de 96 pocillos, se preincubaron 200,000 PBMC en medio (RPMI1640 - Gibco #61870-044 + FBS al 10 % + L-glutamina al 1 %) durante 5 horas a 37 °C y 5 % de CO₂ antes de que se

añadieran los compuestos de la presente invención o los controles, respectivamente. Tras la adición de compuestos de la presente invención o controles, las células se incuban durante otras 24 h a 37 °C y 5 % de CO₂.

Ensayo Luminex, Paso 1: Acoplamiento de anticuerpo a perlas:

- 5
 - transferir una suspensión (las perlas se almacenan en un tampón proporcionado por el fabricante) de aproximadamente 5 millones de microesferas MicroPlex (= perlas) a un vial de reacción de baja unión
 - centrifugar la suspensión de perlas durante 1 min a 10,000 g, desechar el sobrenadante y resuspender el sedimento en 160 µL de tampón de activación, repetir una vez
 - agregar 20 µL de solución Sulfo-NHS y 20 µL de solución EDC, agitar con vórtice
 - incubar durante 20 minutos en ausencia de luz
- 10
 - centrifugar la suspensión de perlas durante 1 min a 10,000 g, desechar el sobrenadante y resuspender el sedimento en 500 µL de tampón de acoplamiento, repetir una vez
 - añadir anticuerpo de captura (CaptureAK eBioscience # BMS160, 5 µg por 1 Mio de perlas)
 - incubar 2 h a temperatura ambiente en ausencia de luz mientras se balancea
- 15
 - centrifugar la suspensión de perlas durante 1 min a 10,000 g, desechar el sobrenadante y resuspender el sedimento en 500 µL de tampón de lavado, repetir una vez
 - centrifugar la suspensión de perlas durante 1 min a 10,000 g, desechar el sobrenadante y resuspender el sedimento en 100 µL de tampón de bloqueo.

Ensayo Luminex. Paso 2: Medición

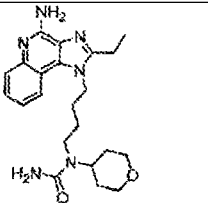
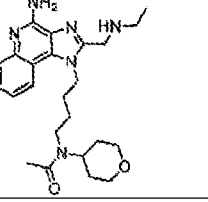
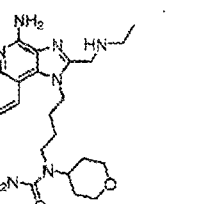
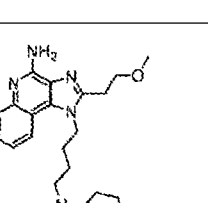
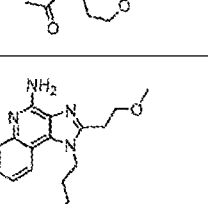
- 20
 - agregar 100 µL de tampón de ensayo en cada pocillo de la placa de filtro (sellar los pocillos no utilizados con cinta adhesiva), luego retire el tampón
 - agregar aproximadamente 2,000 perlas por pocillo por analito (por analito, se utiliza un tipo de perla diferente con un color de fluorescencia distinto), suspendidas en 50 µL de tampón de ensayo
 - retirar el tampón y lavar dos veces con 100 µL de tampón de lavado por pocillo
- 25
 - por pocillo, agregar 50 µL de solución de muestra del paso de (pre)incubación (sobrenadante celular), o estándar (estándar de IFN- α eBioscience #BMS216MST - gradiente de concentración, concentración estándar más alta 2500 pg/mL) o tampón de ensayo (como blancos)
 - agitar la placa
 - incubar la placa durante 2 h a temperatura ambiente en ausencia de luz, mientras se balancea la placa
 - lavar tres veces con 100 µL de tampón de lavado por pocillo
- 30
 - agregar 25 µL de mezcla de detección de anticuerpos (DetectionAK eBioscience # BMS1016BT diluida 1:1000) en tampón de ensayo por pocillo, luego agitar la placa con vórtice
 - incubar la placa durante 1 hora a temperatura ambiente en ausencia de luz, mientras se balancea la placa
 - lavar tres veces con 100 µL de tampón de lavado por pocillo
- 35
 - agregar 50 µL de estreptavidina/PE (diluida 1:200 en tampón de ensayo) por pocillo y luego agitar la placa con vórtice
 - incubar la placa durante 10 minutos a temperatura ambiente en ausencia de luz, mientras se balancea la placa
 - lavar tres veces con 100 µL de tampón de lavado por pocillo
 - agregar 100 µL de tampón de ensayo por pocillo y luego agitar la placa con vórtice
 - Iniciar la medición de Luminex según las instrucciones del fabricante, midiendo al menos 50 perlas por pocillo por analito.

Los compuestos se probaron en 8 concentraciones diferentes (1 μM , 0.3 μM , 0.1 μM , 0.03 μM , 0.01 μM , 0.003 μM , 0.001 μM , 0.0003 μM) utilizando una dilución semilogarítmica. La liberación de interferón alfa (IFN- α) presenta una distribución en forma de campana dentro de la ventana de dilución y se mide en pg/mL. El punto más alto de la distribución de respuesta a la concentración (es decir, el máximo de la curva de campana) representa la liberación máxima de IFN- α . La estimulación máxima se produce a diferentes concentraciones en todos los compuestos probados.

Los compuestos de los presentes Ejemplos 1-6 mostraron los siguientes resultados:

Tabla 1

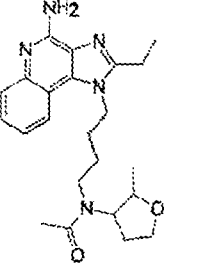
Ejemplo	Estructura	PM (g/mol)	Liberación máxima de IFN-α (pg/mL)
1		409.53	1750

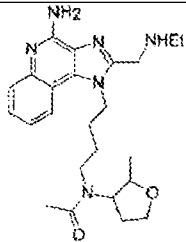
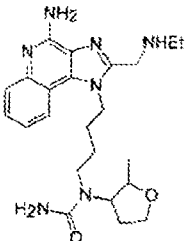
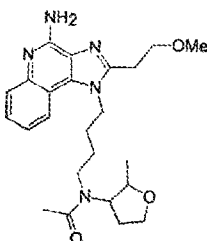
2		410.52	1250
3		438.58	1070
4		439.56	920
5		439.56	880
6		440.55	1850

En comparación, 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]amino}-2,5-anhidro-1,3,4-tridesoxipentitol, un compuesto comparativo descrito en el documento WO-A-2009/118296 como el ejemplo III, mostró sólo aproximadamente el 50 % de la liberación máxima de IFN- α del presente Ejemplo 1. Además, como puede verse a partir de los datos de la siguiente Tabla 2, los compuestos comparativos correspondientes que portan un grupo 2-metiltetrahydrofuran-3-ilo en lugar del grupo tetrahidropiran-4-ilo en la posición R3 exhibieron una liberación máxima de IFN- α mucho menor.

5

Tabla 2

Ejemplo comparativo	Estructura	Liberación máxima de IFN- α (pg/mL)
1'		930

3'		360
4'		290
5'		330

2) Ensayo de estimulación de TLR:

Los compuestos se prueban para determinar la estimulación de TLR7 y TLR8 humanos, respectivamente, mediante la expresión del gen indicador analizada en una línea celular transfectada de manera estable con TLR7 y TLR8 humanos, respectivamente, y que coexpresan un gen indicador SEAP inducible por NFkB/AP-1. La estimulación con un ligando TLR conduce a la activación de NFkB/AP-1 y a la sobreexpresión y secreción de SEAP, que se puede medir en el sobrenadante con el sistema de detección QuantiBlue™ (InvivoGen).

Las líneas celulares utilizadas fueron HEK-Blue-hTLR7 (InvivoGen #hkb-htlr7) o HEK-Blue-hTLR8 (InvivoGen #hkb-htlr8). Las células se cultivaron siguiendo las instrucciones del fabricante.

Ensayo:

- preparar suspensiones celulares de cada línea celular con $N_v = 0.11 \times 10^6$ células/mL en medio (DMEM 4,5 g/l de glucosa, L-glutamina 2-4 mM + FBS al 10 %) sin antibióticos (N_v = número de células vivas)
- añadir 180 µL de las suspensiones por pocillo de una placa de cultivo celular de fondo plano de 96 pocillos (Coster, # 3506)
- incubar las placas durante la noche a 37 °C y 5 % de CO₂
- preparar muestras y controles como soluciones en DMSO: R848, CL075 (agonista de TLR - 7/8 de InvivoGen) y Guardiquimod cada uno hasta una concentración final de 10 µM, ODN2006 (InvivoGen) y ODN2216 (InvivoGen) cada uno hasta una concentración final de 2 µM; los compuestos de la invención se aplican en series de diluciones hasta concentraciones finales de 30, 10, 3, 1, etc. µM.
- añadir 20 µL de compuestos diluidos y controles (ver arriba) a los pocillos
- incubar las placas durante 20-24 h a 37 °C y 5 % de CO₂
- preparar solución de QuantiBlue™ (InvivoGen #10H19-MM), siguiendo las instrucciones del fabricante: solubilizar el polvo de una bolsa en 100 mL de agua grado MilliQ, calentar a 37 °C en un baño de agua durante aproximadamente 30 minutos, filtrar la solución con un filtro de papel
- añadir 100 µL de solución de QuantiBlue™ preparada en cada pocillo de una placa de 96 pocillos con fondo plano
- añadir 25 µL de sobrenadante de cultivo celular de las células inducidas por pocillo
- incubar las placas durante 1 a 1,5 h a 37 °C (hasta que se haya desarrollado un color azul intenso)
- leer la OD a 620 nm con un lector de placas
- calcular EC₅₀ a partir de puntos de datos.

El compuesto del Ejemplo 1 mostró una EC₅₀ de 44 nM en el ensayo del gen informador de TLR7. Por el contrario, el 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]amino}-2,5-anhidro-1,3,4-tridesoxipentitol, un compuesto comparativo descrito en el documento WO-A-2009/118296 como el ejemplo III, mostró una EC₅₀ diez veces mayor de 44 nM en el ensayo del gen informador de TLR7.

Además, el compuesto del Ejemplo 1 no mostró actividad hacia TLR8 en el ensayo del gen informador de TLR8 descrito anteriormente. Sin embargo, el compuesto comparativo correspondiente que carece del grupo acetilo en la posición R2 (es decir, 2-etil-1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, descrita en el documento WO-A-2009/118296 como ejemplo V) mostró actividad hacia TLR8 en el mismo ensayo del gen informador de TLR8, pero no mostró ninguna actividad hacia TLR7 hasta una concentración de 30 µM en el ensayo del gen informador de TLR7 descrito anteriormente. Por lo tanto, estos datos demuestran que los compuestos de la presente solicitud son agonistas selectivos de TLR7 sobre TLR8. En particular, los inventores de la presente solicitud han descubierto que la doble sustitución del grupo amino NR2R3 de Fórmula (I) está asociada con la selectividad de TLR7, mientras que una monosustitución del grupo amino NR2R3 de Fórmula (I) (es decir, donde R2 es H) conduce a compuestos que son selectivos para TLR8.

Ejemplo B - perfilado *in vivo*:

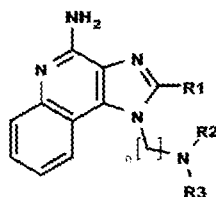
En los siguientes estudios, se examinaron los compuestos según la invención en un modelo de mono cynomolgus *in vivo*. Se evaluó si los compuestos provocan la secreción de IFN-α y en qué dosis aplicada.

En particular, se aplicó por vía intravenosa una dosis única definida del compuesto de prueba a monos cynomolgus mediante una infusión de treinta minutos. En varios puntos de tiempo después del inicio de la aplicación del compuesto intravenoso, se recogieron muestras de sangre (0.5 mL para aproximadamente 0.25 mL de plasma) de la *vena cefálica antebraquial* o *vena safena* en tubos K₃ de EDTA de los animales. Las muestras de sangre se almacenaron en hielo triturado antes de la centrifugación. El plasma se obtuvo por centrifugación a 4 °C y aproximadamente 1800 g durante 10 minutos y se distribuyó en alícuotas en microtubos etiquetados y se almacenó congelado a -70 °C o menos. Las muestras de plasma se descongelaron, se diluyeron y se usaron para determinar los niveles de IFN-α utilizando un kit Elisa de IFN-α (p. ej., kit de ELISA VeriKine™ para IFN-α de Cynomolgus/Rhesus) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención provocan la secreción de IFN-α *in vivo* en monos cynomolgus, mientras que la aplicación de vehículo no da como resultado niveles de IFN-α mensurables. Las concentraciones máximas de IFN-α en plasma sanguíneo se alcanzan normalmente aproximadamente 150 minutos después del inicio de la aplicación del compuesto. En particular, la aplicación de una dosis única de 1, 3 y 10 mg/kg, respectivamente, del compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención da como resultado concentraciones máximas de IFN-α en plasma de aproximadamente 80,000 a aproximadamente 100,000 pg/mL. La dosis más pequeña probada para el compuesto del Ejemplo 1 fue 0.1 mg/kg, lo que dio como resultado una secreción de IFN-α de hasta aproximadamente 15,000 pg/mL, mientras que una dosis de 0.3 mg/kg da como resultado una concentración en plasma máxima de IFN-α de aproximadamente 40,000 a aproximadamente 80,000 pg/mL. La aplicación de una dosis única de 10, 3 o 1 mg/kg del compuesto del Ejemplo 5 de la presente invención da como resultado concentraciones máximas de IFN-α en plasma de aproximadamente 40,000 a aproximadamente 120,000 pg/mL, aproximadamente 12,000 a aproximadamente 110,000 pg/mL, y aproximadamente 12,000 a aproximadamente 120,000 pg/mL, respectivamente. La dosis más pequeña ensayada para el compuesto del Ejemplo 5 fue 0.03 mg/kg, dando como resultado concentraciones máximas de IFN-α en plasma entre aproximadamente 390 y aproximadamente 10,800 pg/mL.

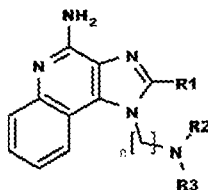
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula general (I):



donde

- 5 R1 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;
- 10 R2 se selecciona del grupo que consiste en -CO-R₅ y -CONH-R₅;
- R3 es tetrahidropiran-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH y halógeno;
- 15 R4 cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;
- n es un número entero de 3 a 6; y
- R5 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;
- 20 o un solvato o sal del mismo,
- 25 en donde el compuesto no es [4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il) butil] tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamato de tert-butilo.
2. El compuesto, solvato o sal del mismo según la reivindicación 1, en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, particularmente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y halógeno.
3. El compuesto, solvato o sal del mismo según la reivindicación 1 o 2, en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en etilo, metilo, propilo, butilo, metoxietilo, y etilaminometilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo formado por -OH y halógeno.
- 35 4. El compuesto, solvato o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R2 es -CO-R₅.
5. El compuesto, solvato o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R3 es tetrahidropiran-4-ilo no sustituido.
6. El compuesto, solvato o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde n es un número entero de 3 a 5, particularmente n es 4.
- 40 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la Fórmula general (I):



donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aril

C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, valquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en -CO-R₅ y -CONH-R₅;

R₃ es tetrahidropiran-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH y halógeno;

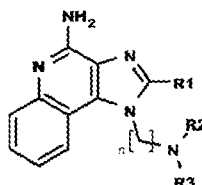
Cada uno de R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;

n es un número entero de 3 a 6; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;

o un solvato o sal del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto que tiene la Fórmula general (I):



donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en -CO-R₅ y -CONH-R₅;

R₃ es tetrahidropiran-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH y halógeno;

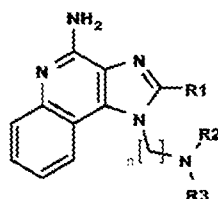
cada uno de R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;

n es un número entero de 3 a 6; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;

o un solvato o una sal del mismo o una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para uso como medicamento.

9. Un compuesto que tiene la Fórmula general (I):



donde

- R1 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₂ y heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;
- R2 se selecciona del grupo que consiste en -CO-R₅ y -CONH-R₅;
- R3 es tetrahidropiran-4-ilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH y halógeno;
- cada uno de R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄;
- n es un número entero de 3 a 6; y
- R5 se selecciona del grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-R₄, -COO-R₄, -N₃, -NO₂ y -CN;
- o un solvato o una sal del mismo o una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para uso en el tratamiento o prevención de una afección médica seleccionada del grupo que consiste en enfermedades proliferativas, en particular cáncer.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, el compuesto, solvato o sal del mismo para uso según la reivindicación 8 o 9, o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8 o 9, en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, particularmente alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y halógeno.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 7 o 10, el compuesto, solvato o sal del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, o la composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde R1 se selecciona entre el grupo que consiste en etilo, metilo, propilo, butilo, metoxietilo y etilaminometilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y halógeno.
12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7, 10 y 11, el compuesto, solvato o sal del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, o la composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde R2 es -CO-R₅.
13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 y 10 a 12, el compuesto, solvato o sal del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, o la composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde R3 es tetrahidropiran-4-ilo no sustituido.
14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 7 y 10 a 13, el compuesto, solvato o sal del mismo para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, o la composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde n es un número entero de 3 a 5, particularmente n es 4.
15. El compuesto, solvato o sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 10 a 14, el compuesto, solvato o sal del mismo para uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, o la composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, en donde el compuesto, solvato o sal del mismo se selecciona del grupo que consiste en:
- N-(4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;
- 1-(4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea;
- N-(4-(4-amino-2-((etilamino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;
- 1-(4-(4-amino-2-((etilamino)metil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea;
- N-(4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida;
- 1-(4-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)urea;
- y un solvato o sal del mismo.