

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 647**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

C07D 487/22 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05855766 .1**

96 Fecha de presentación: **29.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1831226**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Compuestos tetracíclicos quirales que inducen la biosíntesis de interferón**

30 Prioridad:

30.12.2004 US 640614 P
07.07.2005 US 697257 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73 Titular/es:

3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY
(100.0%)
3M CENTER P.O. BOX 33427
ST. PAUL MN 55133-3427, US

72 Inventor/es:

GRIESGRABER, GEORGE W.;
KSHIRSAGAR, TUSHAR, A.;
CELEBI, AZIM, A.;
SLANIA, SARAH, C.;
DANIELSON, MICHAEL, E.;
RICE, MICHAEL, J. y
WURST, JOSHUA, R.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 647 T3

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

DESCRIPCIÓN

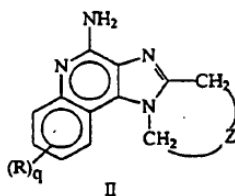
Compuestos tetracíclicos quirales que inducen la biosíntesis de interferón.

La presente invención reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. de serie 60/640.614, presentada el 30 de diciembre de 2004, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. de serie 60/697.257, presentada el 7 de julio de 2005.

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

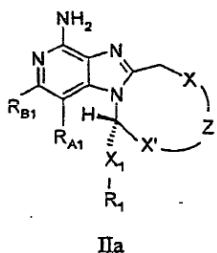
Se descubrió más tarde que ciertas 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-aminas y derivados 1- y 2-sustituidos de las mismas eran útiles como agentes antivirales, broncodilatadores e inmunomoduladores. Posteriormente se sintetizaron ciertos compuestos de 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina, quinolin-4-amina, tetrahidroquinolin-4-amina, naftiridin-4-amina y tetrahidronaftiridin-4-amina sustituidos, así como ciertos compuestos de tiazolo y oxazolo análogos y se descubrió que eran útiles como modificadores de la respuesta inmune, lo que los convierte en útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos.

El documento WO-A-96/219663 se refiere a compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que formalmente derivan de la unión de las posiciones 1 y 2 de 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-aminas de fórmula (II) y su uso para inducir la biosíntesis de interferón.



Sigue habiendo interés y necesidad de compuestos que tengan la capacidad de modular la respuesta inmune mediante la inducción de la biosíntesis de citoquinas u otros mecanismos.

Se ha encontrado que ciertos compuestos del anillo [1,2]imidazo[4,5-*c*] fusionado modulan la biosíntesis de citoquinas. Dichos compuestos son de la siguiente Fórmula



en donde: X, X', X₁, Z, R₁, R_{A1} y R_{B1} son como se definen a continuación.

Los compuestos de la Fórmula IIa son útiles, por ejemplo, como modificadores de la respuesta inmune (MRI) debido a su capacidad de modular la biosíntesis de citoquinas (por ejemplo, inducir o inhibir la biosíntesis o producción de una o más citoquinas) y de otra forma modular la respuesta inmune cuando se administran a animales. La capacidad de modular la biosíntesis de citoquinas, por ejemplo, de inducir la biosíntesis de una o más citoquinas, hace a los compuestos útiles en el tratamiento de una variedad de afecciones tales como enfermedades virales y enfermedades neoplásicas, que responden a dichos cambios en la respuesta inmune.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula IIa y métodos para inducir la biosíntesis de citoquinas en un animal, tratar una infección viral y/o tratar una enfermedad neoplásica en un animal administrando una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula IIa a un animal.

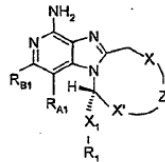
Además, se proporcionan métodos para sintetizar los compuestos de Fórmula IIa e intermediarios útiles en la síntesis de estos compuestos.

Tal como se usa en la presente, "un/a", "el" o "la", "al menos uno/a" y "uno/a o más" se usan indistintamente.

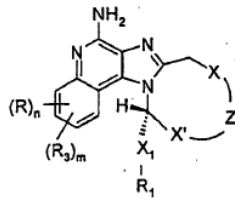
El término “comprende” y las variaciones del mismo no tienen un significado restrictivo cuando este término aparece en la descripción y en las reivindicaciones.

El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada una de las realizaciones divulgadas ni cada implementación de la presente invención. La siguiente descripción ejemplifica más particularmente realizaciones ilustrativas. En varios lugares a lo largo de la descripción se proporciona una guía a través de las listas de ejemplos, pudiendo usarse dichos ejemplos en varias combinaciones. En cada caso, la lista mencionada sirve únicamente como grupo representativo y no debería interpretarse como una lista exhaustiva.

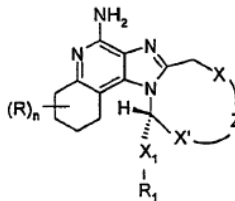
La presente invención proporciona compuestos de las siguientes Fórmulas IIa, III IV, V y VI.



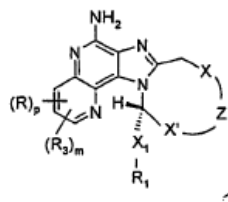
IIa



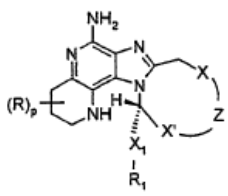
III



IV

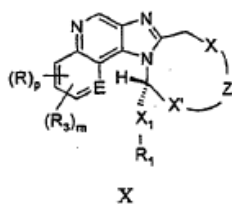


V



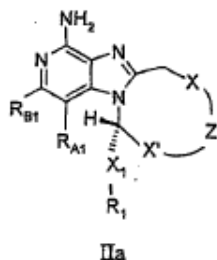
VI

así como el intermediario de la siguiente Fórmula X:



en donde: X, X', X₁, Z, R, R₁, R₃, R_{A1}, R_{B1}, E, m, n y p son como se definen más adelante.

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



en donde:

5 X es un enlace;

X' es metileno;

Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(-Y-R₂)-;

10 X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileo y el alquenileno son opcionalmente interrumpidos por uno no más grupos -O- y están opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o metoxi;

15 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces el o los sustituyentes pueden seleccionarse también independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo, alquilarilenilo, alcoxilarilenilo, haloarilenilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino; y asimismo con la condición de que cuando R₁ es heterociclilo, entonces el o los sustituyentes puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo y aminocarbonilo;

25 R_{A1} y R_{B1} tomados juntos forman un anillo de arilo o anillo de heteroarilo fusionado que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S, en donde el anillo de arilo o anillo de heteroarilo fusionado está insustituido o sustituido por uno o más grupos R, o sustituido por un grupo R₃, o sustituido por un grupo R₃ y un grupo R;

30 o R_{A1} y R_{B1} tomados juntos forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros fusionado que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S, e insustituido o sustituido por uno o más grupos R;

R se selecciona del grupo que consiste en:

halógeno,

hidroxilo,

alquilo,

35 alquenilo,

haloalquilo,

alcoxi,

alquiltio, y

$-N(R_9)_2$;

- 5 R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; alquiltio; alcanilo; alcanoiloxi; alcoxycarbonilo; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; en el caso de alquilo, alqueniilo, alquinilo y heterociclilo, oxo; y, en el caso de arilo, metilendioxi;
- 10

Y se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 un enlace,

$-S(O)_2-$,

$-S(O)_2-N(R_8)-$,

$-C(R_6)-$,

$-C(R_6)-N(R_8)-$,

- 20 $-C(R_6)-N(R_8)-C(R_6)-$,

$-C(R_6)-N(R_8)-S(O)_2-$, y

$-C(R_6)-O-$;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

$-Y''-R_4$,

- 25 $-Z'-R_4$,

$-Z'-X''-Y-R_4$,

$-Z'-X''-Y'-X''-Y'-R_4$, y

$-Z'-X''-R_5$;

- 30 X'' se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alqueniileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterocicliileno, en donde los grupos alquilenilo, alqueniileno y alquinileno pueden ser opcionalmente interrumpidos o terminados por arileno, heteroarileno o heterocicliileno y ser opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos $-O-$;

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

$-S(O)_{0-2}-$,

$-S(O)_2-N(R_8)-$,

- 35 $-C(R_6)-$,

$-C(R_6)-O-$,

$-O-C(R_6)-$,

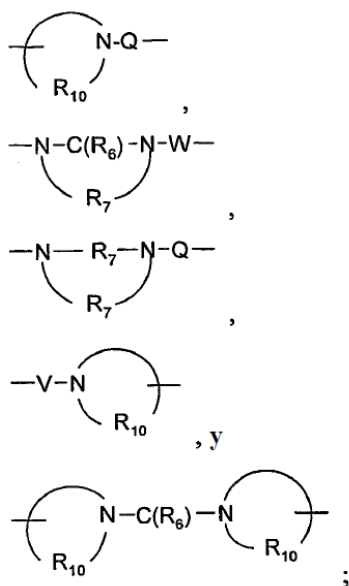
$O-C(O)-O-$,

$-N(R_8)-Q-$,

- 40 $-C(R_6)-N(R_8)-$,

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$,

$-C(R_6)-N(OR_9)-$,

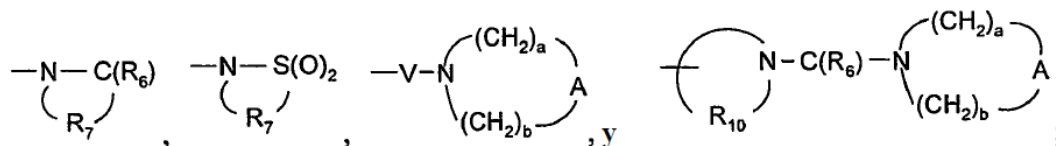


Y'' es $-O-C(R_6)-$;

Z' es un enlace u $-O-$;

- 5 R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; y, en el caso de alquilo, alquenido, alquinilo y heterociclilo, oxo;
- 10

R_5 se selecciona del grupo que consiste en



- 15 R_6 se selecciona del grupo que consiste en $=O$ y $=S$;

R_7 es alquilenilo C_{2-7} ;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquenido C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} -alquilenilo C_{1-10} y arilalquilenilo C_{1-10} ;

R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

- 20 R_{10} es alquilenilo C_{3-8} ;

A se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ y $-N(R_4)-$;

Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_{2-}$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_{2-}N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$ y $-C(R_6)-N(OR_9)-$;

V se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ y $-S(O)_{2-}$;

- 25 W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-C(O)-$ y $-S(O)_{2-}$; y

a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que $a + b \leq 7$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los términos "alquilo", "alquinilo" y el prefijo "alc", a menos que se indique lo contrario, incluyen grupos de cadena recta y de cadena ramificada y grupos cíclicos.

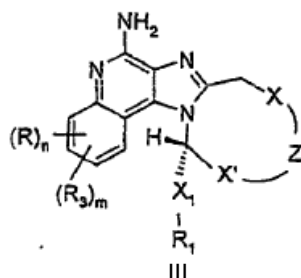
En otra realización de Fórmula IIa, X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo y alquenilo, en donde el alquileo y el alquenileo son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;

- 5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces uno o más sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcocicarbonilamino y ariloxicarbonilamino; y
- 10
- 15

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- Z'-R₄,
- Z'-X''-R₄;
- Z'-X''-Y'-R₄,
- 20 -Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄, y
- Z'-X''-R₅.

En una realización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula III:



en donde:

X es un enlace

- 25 X' es metileno

Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(-Y-R₂)-;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquenileo y alquinileo, en donde el alquileo y el alquenileo son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O- y están opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o metoxilo;

- 30 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces el o los sustituyentes pueden seleccionarse también independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo, alquilarilenilo, alcocarililenilo, haloarililenilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcocicarbonilamino y ariloxicarbonilamino; y asimismo con la condición de que cuando R₁ es heterociclilo, entonces
- 35
- 40

el o los sustituyentes puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo y aminocarbonilo;

R se selecciona del grupo que consiste en:

halógeno,

5 hidroxilo,

alquilo,

alqueno,

haloalquilo,

alcoxi,

10 alquiltio, y

$-N(R_9)_2$;

n es un número entero de 0 a 4;

15 R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; alquiltio; alcanoilo; alcanoiloxi; alcoxycarbonilo; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo; y, en el caso de arilo, metilendioxi;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

un enlace,

$-S(O)_2-$,

25 $-S(O)_2-N(R_8)-$,

$-C(R_6)-$,

$-C(R_6)-N(R_8)-$,

$-C(R_6)-N(R_8)-C(R_6)-$,

$-C(R_6)-N(R_8)-S(O)_2-$, y

30 $-C(R_6)-O-$;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en

$-Y''-R_4$,

$-Z'-R_4$,

$-Z'-X''-R_4$;

35 $-Z'-X''-Y'-R_4$,

$-Z'-X''-Y'-X''-Y'-R_4$, y

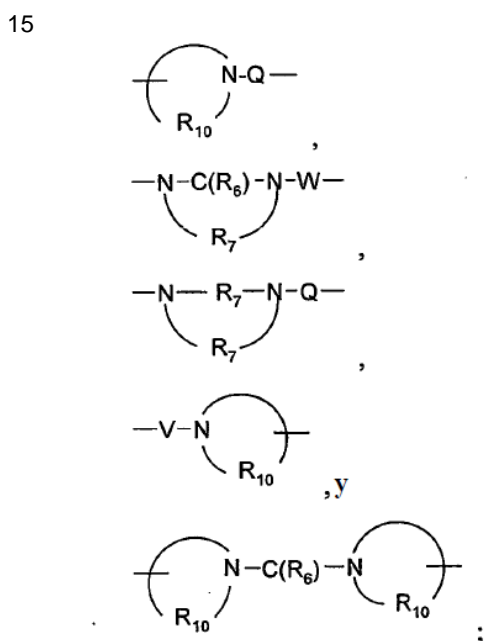
$-Z'-X''-R_5$;

m es 0 o 1; con la condición de que cuando m es 1, entonces n es 0 o 1;

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

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 -S(O)₀₋₂-,
 -S(O)₂-N(R₈)-,
 -C(R₆)-,
 -C(R₆)-O-,
 -O-C(R₆)-,
 10 -O-C(O)-O-,
 -N(R₈)-Q-,
 -C(R₆)-N(R₈)-,
 -O-C(R₆)-N(R₈)-,
 -C(R₆)-N(OR₉)-,

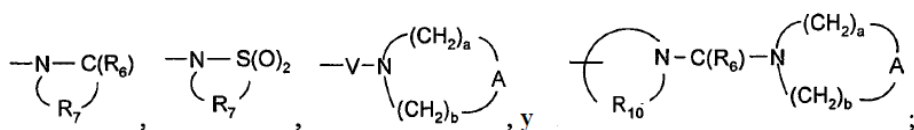


Y'' es -O-C(R₆)-;

Z' es un enlace u -O-;

- 20 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarileno y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; y, en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;
- 25

R₅ se selecciona del grupo que consiste en



R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S;

R₇ es alquileo C₂₋₇;

- 5 R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alqueno C₁₋₁₀ y aril-alqueno C₁₋₁₀;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂- y -N(R₄)-;

- 10 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉);

V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-;

A se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y

a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b sea ≤ 7;

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de Fórmula III, X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alqueno y alqueno, en donde el alqueno y el alqueno son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;

- 20 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alqueno, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alqueno, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalqueno; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalqueno; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando
- 25 R₁ es arilo, arilalqueno, heteroarilo o heteroarilalqueno, entonces uno o más sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino; y

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- 30 -Z'-R₄,

-Z'-X''-R₄;

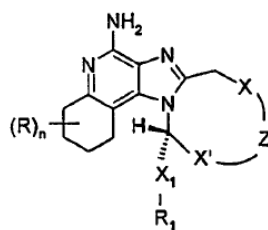
-Z'-X''-Y'-R₄,

-Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄, y

-Z'-X''-R₅.

- 35

En una realización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula IV:



IV

en donde:

X es un enlace;

5 X' es metileno;

Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(-Y-R₂)-;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileo y el alquenileno son opcionalmente interrumpidos por uno no más grupos -O- y están opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o metoxi;

10 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi;

15 hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces el o los sustituyentes pueden seleccionarse también independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo, alquilarilenilo, alcoxilarilenilo, haloarilenilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino; y asimismo con la condición de que cuando R₁ es heterociclilo, entonces el o los sustituyentes puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo y aminocarbonilo;

R se selecciona del grupo que consiste en:

25 halógeno,

hidroxilo,

alquilo,

alquenilo,

haloalquilo,

30 alcoxi,

alquiltio, y

-N(R₉)₂;

n es un número entero de 0 a 4;

35 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; alquiltio; alcanilo; alcanilo; alcoxycarbonilo; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo;

40 ariloxi; ariltio; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo; y, en el caso de arilo, metilendioxi;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

un enlace,

-S(O)₂-,

-S(O)₂-N(R₈)-,

5 C(R₆)-,

-C(R₆)-N(R₈)-,

-C(R₆)-N(R₈)-C(R₆)-,

-C(R₆)-N(R₈)-S(O)₂-, y

-C(R₆)-O-;

10 R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alquenilo C₁₋₁₀ y arilalquilenilo C₁₋₁₀; y

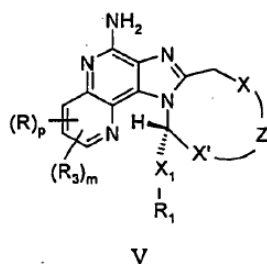
R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización de Fórmula IV, X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilenilo y alquenilo, en donde el alquilenilo y el alquenileno son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-; y

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces uno o más sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino, en donde los términos "alquilo", "alquinilo" y el prefijo "alc", a menos que se indique lo contrario, incluyen grupos de cadena recta y de cadena ramificada y grupos cíclicos.

30 En una realización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula V:



en donde:

X es un enlace;

X' es metileno;

35 Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(-Y-R₂)-;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilenilo, alquenileno y alquinileno, en donde el alquilenilo y el alquenileno son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O- y están opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o metoxilo;

5 R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o

10 sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R_1 es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces el o los sustituyentes pueden seleccionarse también independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo, alquilarilenilo, alcoxilarilenilo, haloarilenilo,

15 alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino; y asimismo con la condición de que cuando R_1 es heterociclilo, entonces el o los sustituyentes puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo y aminocarbonilo;

15 R se selecciona del grupo que consiste en:

halógeno,

hidroxilo,

alquilo,

alquenilo,

20 haloalquilo,

alcoxi,

alquiltio, y

$-N(R_9)_2$;

p es un número entero de 0 a 3;

25 R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; alquiltio; alcanilo;

30 alcaniloxi; alcoxycarbonilo; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo; y, en el caso de arilo, metilendioxi;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

35 un enlace,

$-S(O)_2-$,

$-S(O)_2-N(R_8)-$,

$-C(R_6)-$,

$-C(R_6)-N(R_8)-$,

40 $-C(R_6)-N(R_8)-C(R_6)-$,

$-C(R_6)-N(R_8)-S(O)_2-$, y

$-C(R_6)-O-$;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

$-Y''-R_4$,

45 $-Z'-R_4$,

$-Z'-X''-R_4$;

-Z'-X''-Y'-R₄,

-Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄, y

-Z'-X''-R₅;

m es 0 o 1; con la condición de que cuando m es 1, p sea 0 o 1;

- 5 X'' se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alqueniilo, alquinilo, arileno, heteroarileno y heterocicliilo, en donde los grupos alquileo, alqueniilo y alquinilo pueden ser opcionalmente interrumpidos o terminados por arileno, heteroarileno o heterocicliilo y ser opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

-S(O)₀₋₂-,

- 10 -S(O)₂-N(R₈)-,

-C(R₆)-,

-C(R₆)-O-,

-O-C(R₆)-,

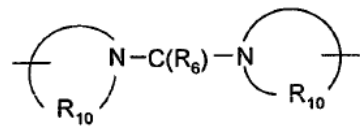
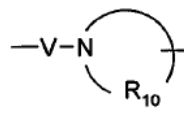
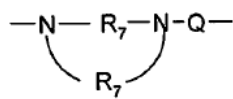
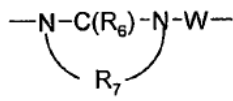
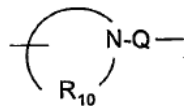
-O-C(O)-O-,

- 15 -N(R₈)-Q-,

-C(R₆)-N(R₈)-,

-O-C(R₆)-N(R₈)-,

-C(R₆)-N(OR₉)-,



- 20

Y'' es -O-C(R₆)-;

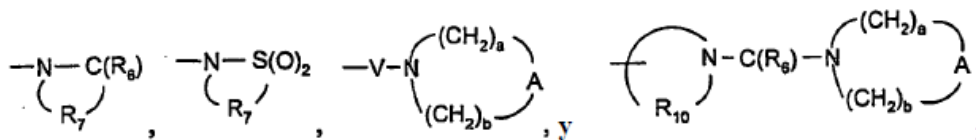
Z' es un enlace u -O-;

- 25

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterocicliilo, en donde los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterocicliilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi;

heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; y, en el caso de alquilo, alqueniilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en



5 R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S;

R₇ es alquilenilo C₂₋₇;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueniilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alqueniilo C₁₋₁₀ y arilalqueniilo C₁₋₁₀;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

10 R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂- y -N(R₄)-;

Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉);

V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-;

15 W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y

a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b sea ≤ 7;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los términos "alquilo", "alquinilo" y el prefijo "alc", a menos que se indique lo contrario, incluyen grupos de cadena recta y de cadena ramificada y grupos cíclicos.

20 En otra realización de Fórmula V, X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilenilo y alqueniilo, en donde el alquilenilo y el alqueniilo son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, uno o más sustituyentes también puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcocicarbonilamino y ariloxicarbonilamino; y

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

-Z'-R₄,

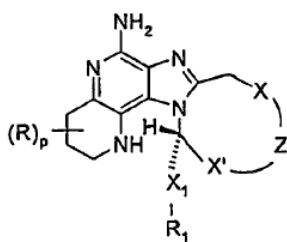
-Z'-X''-R₄;

35 -Z'-X''-Y'-R₄,

-Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄, y

-Z'-X''-R₅.

En una realización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula VI:



VI

en donde:

X es un enlace;

X' es metileno;

5 Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(-Y-R₂)-;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo, alqueniilo y alquinileo, en donde el alquileo y el alqueniilo son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O- y están opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o metoxi;

10 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalqueniilo, ariloxialqueniilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalqueniilo, heteroariloxialqueniilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalqueniilo, ariloxialqueniilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalqueniilo, heteroariloxialqueniilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalqueniilo; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalqueniilo; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalqueniilo, heteroarilo o heteroarilalqueniilo, el o los sustituyentes puedan seleccionarse también independientemente del grupo que consiste en arilalqueniilo, alquilarilenilo, alcoxilarilenilo, haloarilenilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino; y asimismo con la condición de que cuando R₁ es heterociclilo, el o los sustituyentes puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalqueniilo y aminocarbonilo;

R se selecciona del grupo que consiste en:

halógeno,

hidroxilo,

25 alquilo,

alqueniilo,

haloalquilo,

alcoxi,

alquiltio, y

30 -N(R₉)₂;

p es un número entero de 0 a 3;

35 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalqueniilo, ariloxialqueniilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalqueniilo, heteroariloxialqueniilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalqueniilo, ariloxialqueniilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalqueniilo, heteroariloxialqueniilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; alquiltio; alcanilo; alcanilo; alcoxycarbonilo; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; ariltio; arilalqueniilo; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalqueniilo; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alqueniilo; en el caso de alquilo, alqueniilo, alquinilo y heterociclilo, oxo; y, en el caso de arilo, metilendioxi;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

un enlace,

-S(O)₂-,

-S(O)₂-N(R₈)-,

-C(R₆)-,

5 -C(R₆)-N(R₈)-,

-C(R₆)-N(R₈)-C(R₆)-,

-C(R₆)-N(R₈)-S(O)₂-, y

-C(R₆)-O-;

R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S;

10 R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alquenilo C₁₋₁₀ y arilalquilenilo C₁₋₁₀; y

R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

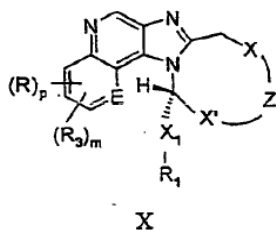
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los términos “alquilo”, “alquinilo” y el prefijo “alc”, a menos que se indique lo contrario, incluyen grupos de cadena recta y de cadena ramificada y grupos cíclicos.

15 En otra realización de Fórmula VI, X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileno y alquenilo, en donde el alquileno y el alquenileno son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-; y

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, uno o más sustituyentes también puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxicarbonilamino.

20
25

En una realización, se proporciona un compuesto intermediario de la siguiente Fórmula X:



30 en donde:

E se selecciona del grupo que consiste en CH, CR, CR₃ y N, con la condición de que cuando E es CR₃, m es 0 y p es 0 o 1, y también con la condición de que cuando E es CR y m es 1, p sea 0;

X es un enlace;

X' es metileno;

35 Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(-Y-R₂)-;

X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileno, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileno y el alquenileno son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O- y están opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o metoxi;

- R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxí; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, el o los sustituyentes puedan seleccionarse también independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo, alquilarilenilo, alcoxilarilenilo, haloarilenilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxicarbonilamino y ariloxicarbonilamino; y asimismo con la condición de que cuando R₁ es heterociclilo, entonces el o los sustituyentes puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo y aminocarbonilo;
- 5 R se selecciona del grupo que consiste en:
- halógeno,
- hidroxi,
- alquilo,
- alquenilo,
- 10 haloalquilo,
- alcoxi,
- alquiltio, y
- N(R₉)₂;
- p es un número entero de 0 a 3;
- 25 R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; alquiltio; alcanoilo; alcanoiloxi; alcoxicarbonilo; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxí; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo; y, en el caso de arilo, metilendioxi;
- 30 Y se selecciona del grupo que consiste en:
- 35 un enlace,
- S(O)₂-,
- S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- C(R₆)-N(R₈)-,
- 40 -C(R₆)-N(R₈)-C(R₆)-,
- C(R₆)-N(R₈)-S(O)₂-, y
- C(R₆)-O-;
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en:
- Y''-R₄,
- 45 -Z'-R₄,
- Z'-X''-R₄;

-Z'-X''-Y'-R₄,

-Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄, y

-Z'-X''-R₅;

m es 0 o 1; con la condición de que cuando m es 1, p sea 0 o 1;

- 5 X'' se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alqueniilo, alquiniilo, arilo, heteroarilo y heterocicliilo, en donde los grupos alquileo, alqueniilo y alquiniilo pueden ser opcionalmente interrumpidos o terminados por arilo, heteroarilo o heterocicliilo y ser opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

-S(O)₀₋₂-,

- 10 -S(O)₂-N(R₈)-,

-C(R₆)-,

-C(R₆)-O-,

-O-C(R₆)-,

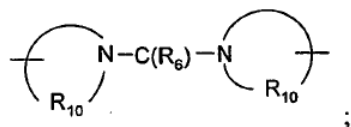
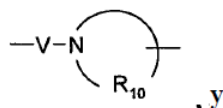
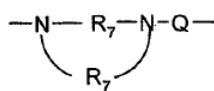
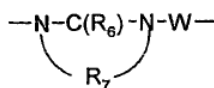
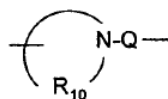
-O-C(O)-O-,

- 15 -N(R₈)-Q-,

-C(R₆)-N(R₈)-,

-O-C(R₆)-N(R₈)-,

-C(R₆)-N(OR₉)-,



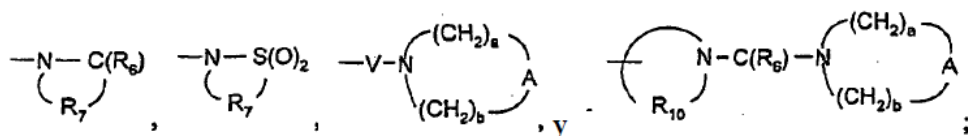
- 20

Y'' es -O-C(R₆)-;

Z' es un enlace u -O-;

- 25 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquiniilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterocicliilo, en donde los grupos alquilo, alqueniilo, alquiniilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterocicliilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterocicliilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; y, en el caso de alquilo, alqueniilo, alquiniilo y heterocicliilo, oxo;
- 30

R₅ se selecciona del grupo que consiste en



R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S;

R₇ es alquileo C₂₋₇;

- 5 R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alqueno C₁₋₁₀ y arilalqueno C₁₋₁₀;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂- y -N(R₄)-;

- 10 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉);

V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-;

W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y

a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b sea ≤ 7;

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los términos "alquilo", "alqueno" y el prefijo "alc", a menos que se indique lo contrario, incluyen grupos de cadena recta y de cadena ramificada y grupos cíclicos.

En otra realización de Fórmula X, X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alqueno y alqueno, en donde el alqueno y el alqueno son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;

- 20 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alqueno, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alqueno, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalqueno; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalqueno; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalqueno, heteroarilo o heteroarilalqueno, uno o más sustituyentes también puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino; y

- 30 R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

-Z'-R₄,

-Z'-X''-R₄;

-Z'-X''-Y'-R₄,

-Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄, y

- 35 -Z'-X''-R₅.

En la presente, "no interferente" significa que la capacidad del compuesto o sal, que incluye un sustituyente no interferente, de modular la biosíntesis de una o más citoquinas no es destruida por el sustituyente no interferente. Para ciertas realizaciones, R' es un sustituyente no interferente. Grupos R' no interferentes ilustrativos incluyen aquellos que se describen anteriormente para R y R₃.

- 40 Tal como se usan en la presente, los términos "alquilo", "alqueno", "alqueno" y el prefijo "alc-" incluyen grupos de cadena recta y ramificada y grupos cíclicos, por ejemplo, cicloalquilo y cicloalqueno. A menos que se especifique lo contrario, estos grupos contienen de 1 a 20 átomos de carbono, con grupos alqueno que contienen de 2 a 20 átomos de carbono y grupos alqueno que contienen de 2 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, estos grupos tienen un total de hasta 10 átomos de carbono, hasta 8 átomos de carbono, hasta 6 átomos de carbono o

hasta 4 átomos de carbono. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos y preferiblemente tienen de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Grupos cíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y bornilo, norbornilo y norbornenilo sustituido e insustituido.

5 A menos que se especifique lo contrario, "alquileo", "alquenileo" y "alquinileo" son las formas divalentes de los grupos "alquilo", "alquenilo" y "alquilo" definidos anteriormente. Los términos "alquilenilo", "alquenilenilo" y "alquinilenilo" se usan cuando "alquileo", "alquenileo" y "alquinileo", respectivamente, son sustituidos. Por ejemplo, un grupo arilalquilenilo comprende un resto alquileo al cual se une un grupo arilo.

10 El término "haloalquilo" incluye grupos que están sustituidos por uno o más átomos de halógeno, incluidos grupos perfluorados. Esto también se aplica a otros grupos que incluyen el prefijo "halo-". Ejemplos de grupos haloalquilo adecuados son clorometilo, trifluorometilo y similares.

El término "arilo", tal como se usa en la presente, incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fluorofenilo e indenilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "heteroátomo" se refiere a los átomos de O, S o N.

15 El término "heteroarilo" incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, O, S, N). En algunas realizaciones, el término "heteroarilo" incluye un anillo o sistema anular que contiene 2-12 átomos de carbono, 1-3 anillos, 1-4 heteroátomos y O, S y N como los heteroátomos. En algunas realizaciones, el término "heteroarilo" incluye un anillo que contiene 2-5 átomos de carbono, 1-3 heteroátomos y O, S y N como los heteroátomos. Grupos heteroarilo ejemplares incluyen furilo, tienilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, 20 benzotiofenilo, carbazolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, pirazinilo, 1-oxidopiridilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, etc.

25 El término "heterociclilo" incluye anillos o sistemas de anillos no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, O, S, N) e incluye todos los derivados completamente saturados o parcialmente insaturados de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, el término "heterociclilo" incluye un anillo o sistema anular que contiene 2-12 átomos de carbono, 1-3 anillos, 1-4 heteroátomos y O, S y N como los heteroátomos. En algunas realizaciones, el término "heterociclilo" incluye uno o dos anillos que contienen 2-9 átomos de carbono, 1-3 heteroátomos y O, S y N como los heteroátomos. Grupos heterociclilo ejemplares incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, 30 piperazinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidropirano, quinuclidinilo, homopiperidinil (azepanil), 1,4-oxazepanilo, homopiperazinil (diazepanilo), 1,3-dioxolanilo, aziridinilo, azetidino, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo, 3-azabiciclo[3.2.2]non-3-ilo y similares.

35 El término "heterociclilo" incluye sistemas de anillos heterocíclicos bicíclicos y tricíclicos. Dichos sistemas de anillos incluyen anillos fusionados y/o con puente y anillos espiro. Anillos fusionados pueden incluir, además de un anillo saturado o parcialmente saturado, un anillo aromático, por ejemplo, un anillo de benceno. Anillos espiro incluyen dos anillos unidos por uno átomo espiro y tres anillos unidos por dos átomos espiro.

Cuando "heterociclilo" contiene un átomo de nitrógeno, el punto de unión del grupo heterociclilo puede ser un átomo de nitrógeno.

40 Los términos "arileno", "heteroarileno" y "heterociclileno" son las formas divalentes de los grupos "arilo", "heteroarilo" y "heterociclilo" definidos anteriormente. Los términos "arilenilo", "heteroarilenilo" y "heterociclilenilo" se usan cuando "arileno", "heteroarileno" y "heterociclileno", respectivamente, son sustituidos. Por ejemplo, un grupo alquilarilenilo comprende un resto arileno al cual se une un grupo alquilo.

45 La expresión "anillo de arilo fusionado" incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos fusionados. Ejemplos de anillos de arilo fusionados incluyen benzo, nafto, fluoreno e indeno.

La expresión "anillo de heteroarilo fusionado" incluye las formas fusionados de anillos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen un heteroátomo seleccionado de S y N. Ejemplos de anillos de heteroarilo fusionados incluyen pirido y tieno.

50 La expresión "anillo saturado de 5 a 7 miembros fusionado" incluye anillos que están totalmente saturados salvo por el enlace donde el anillo está fusionado. En un ejemplo, el anillo es un anillo de ciclohexeno. En otros ejemplos en donde un heteroátomo (N o S) está presente, el anillo es tetrahidropirido o dihidrotieno.

55 Cuando un grupo (o sustituyente o variable) está presente más de una vez en cualquier Fórmula descrita en la presente, cada grupo (o sustituyente o variable) se selecciona independientemente, aunque se indique explícitamente o no. Por ejemplo, para la Fórmula $-N(R_9)_2$ cada grupo R_9 se selecciona independientemente. En otro ejemplo, cuando un grupo Y y un grupo Y' están presentes y ambos contienen un grupo R_8 , cada grupo R_8 se

selecciona independientemente. En otro ejemplo, cuando más de un grupo Y' está presente (es decir, R₃ contiene dos grupos Y') y cada grupo Y' contiene uno o más grupos R₇, entonces cada grupo Y' se selecciona independientemente y cada grupo R₇ se selecciona independientemente.

5 La invención incluye los compuestos descritos en la presente (incluidos intermediarios) en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluidos isómeros (por ejemplo, diastereoisómeros y enantiómeros), sales, solvatos, polimorfos, profármacos y similares. En particular, la invención específicamente incluye mezclas del compuesto con su enantiómero en cualquier relación así como la mezcla racémica. Las relaciones entre el compuesto y su enantiómero incluyen, por ejemplo, 50:50 o más, 90:10 o más, 95:5 o más, 99:1 o más, 99,9:0.1 o más, o 100:0. Debería comprenderse que el término "compuesto" incluye cualquiera de dichas formas o todas, ya sea que se
10 mencione explícitamente o no (aunque a veces se menciona explícitamente "sales").

El término "profármaco" significa un compuesto que puede transformarse in vivo para proporcionar una respuesta inmune que modifica un compuesto en cualquiera de las formas salinas, solvatadas, polimórficas o isoméricas descritas anteriormente. El profármaco, en sí mismo, puede ser una respuesta inmune que modifica un compuesto en cualquier forma salina, solvatada, polimórfica o isomérica descrita anteriormente. La transformación puede ocurrir
15 por varios mecanismos, tal como a través de biotransformación química o enzimática (por ejemplo, solvolisis o hidrólisis, por ejemplo, en la sangre). El uso de profármacos se describe, por ejemplo, en T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

20 Para cualquiera de los compuestos presentados en la presente, cada una de las siguientes variables (por ejemplo, X, X', X₁, Z, R, R₁, R₃, R_{A1}, R_{B1}, E, m, n y p, etc.) en cualquiera de sus realizaciones pueden combinarse con una o más de otras variables en cualquiera de sus realizaciones y asociarse con cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, como lo comprendería un experto en la técnica. Cada una de las combinaciones resultantes de las variables es una realización de la presente invención.

25 Para ciertas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio y -N(R₉)₂.

Para ciertas realizaciones, R es halógeno o hidroxilo.

Para ciertas realizaciones, R es -N(R₉)₂.

Para ciertas realizaciones, R es (ciclopropilmetil)amino.

30 Para ciertas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces uno o más sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino. Para algunas de estas realizaciones, cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces uno o más sustituyentes puede seleccionarse independientemente de arilalquilenilo, alquilarilenilo, alcoxialquilenilo y haloarilenilo; y cuando R₁ es heterociclilo, uno o más sustituyentes pueden además seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo y aminocarbonilo.

35 40 45 50 Para ciertas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo puede ser insustituídos o sustituidos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo.

Para ciertas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heteroarilalquilenilo, cada uno de los cuales está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi.

55 Para ciertas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heteroarilalquilenilo, en donde el alquilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo.

Para ciertas realizaciones, R₁ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por hidroxilo o uno o más átomos de flúor.

Para ciertas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo, estando cada uno insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y en donde cuando R₁ es heteroarilo, entonces uno o más sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en haloarilenilo, alcoxiarilenilo, alquilarilenilo y arilalquilenilo; y en donde cuando R₁ es heterociclilo, entonces uno o más sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilo, alquilenilo y aminocarbonilo.

5 Para ciertas realizaciones, R₁ es heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, 1,3-dioxolanilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxilo, aminocarbonilo, arilalquilenilo C₁₋₄ y heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos.

Para ciertas realizaciones, R₁ es tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo o 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo.

15 Para ciertas realizaciones, R₁ es heteroarilo que se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, oxazolilo y trazolilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, arilo, arilo sustituido por flúor, cloro, metilo o metoxi, arilalquilenilo C₁₋₄ y heteroarilo.

20 Para ciertas realizaciones, R₁ es pirazolilo, oxazolilo o triazolilo; en donde el triazolilo está insustituido o sustituido por metilo, etilo, propilo, butilo, hidroximetilo, hidroxietilo, fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, piridin-2-ilo, o piridin-3-ilo; y en donde pirazolilo y oxazolilo son cada uno insustituido o sustituido por metilo, etilo, n-butilo, 2-metilpropilo, trifluorometilo, fenilo o bencilo.

25 Para ciertas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄ y alquino C₁₋₄, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y arilo.

Para ciertas realizaciones, R₁ es metilo o isopropilo.

Para ciertas realizaciones, R₁ es 1-fluoro-1-metiletilo.

Para ciertas realizaciones, R₁ es 1-hidroxilo-1-metiletilo.

30 Para ciertas realizaciones, R₁ es 1-hidroxietilo.

Para ciertas realizaciones, R₁ es fenilo, bencilo, piridinilo o piridinilmetilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi.

Para ciertas realizaciones, R₁ es fenilo, bencilo, piridinilo o piridinilmetilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro e hidroxilo.

35 Para ciertas realizaciones, R₁ es fenilo, bencilo, piridinilo o piridinilmetilo.

Para ciertas realizaciones, R₁ es bencilo.

Para ciertas realizaciones, R₁ es arilo que está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄.

40 Para ciertas realizaciones, R₁ es fenilo.

Para ciertas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; alquiltio; alcanilo; alcaniloxi; alcocarbonilo; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo; y, en el caso de arilo, metilendioxo.

50 Para ciertas realizaciones, R₂ es alquilo.

Para ciertas realizaciones, R₂ es metilo.

Para ciertas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en -Y''-R₄, -Z'-R₄, -Z'-X''-R₄, -Z'-X''-Y'-R₄, -Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄ y -Z'-X''-R₅.

5 Para ciertas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en -Z'-R₄, -Z'-X''-R₄, -Z'-X''-Y'-R₄, -Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄ y -Z'-X''-R₅.

10 Para ciertas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en benciloxi que está insustituido o sustituido por halógeno o haloalquilo, 3-pirrolilpropoxi, 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetoxi, arilo y heteroarilo, en donde el arilo y el heteroarilo están insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, halógeno, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo y heterociclicarbonilo. En ciertas de estas realizaciones, el heterociclicarbonilo es pirrolidinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo.

Para ciertas realizaciones, R₃ es fenilo sustituido por pirrolidinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo.

Para ciertas realizaciones, R₃ es benciloxi.

15 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-R₄ y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde el alquilo y el alquenilo están insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ciano y arilo; en donde el arilo y el heteroarilo están insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halógeno, ciano y dialquilamino; y en donde el heterociclilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo.

20 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-R₄, Z' es -O- y R₄ es alquinilo.

Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-R₄, Z' es un enlace y R₄ es heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo.

Para ciertas realizaciones, R₃ es 2-oxopirrolidin-1-ilo, morfolin-1-ilo o 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo.

25 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-R₄.

Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-R₄, en donde X'' es C₁₋₃ alquilenilo o C₁₋₃ alquenileno y R₄ es heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo y en donde heteroarilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y dialquilamino.

30 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-R₄; en donde X'' es alquilenilo C₁₋₃ o alquenileno C₁₋₃, y R₄ es heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo.

35 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-R₄; en donde X'' es alquilenilo C₁₋₃ o alquenileno C₁₋₃ y R₄ es heteroarilo que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo y piridinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y dialquilamino.

Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-R₄; en donde X'' es C₁₋₃ alquilenilo y R₄ es piridin-3-ilo, 1-metil-1*H*-imidazol-2-ilo o 1,3-tiazol-4-ilo.

Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄.

40 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄; en donde X'' se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁₋₃, alquenileno C₁₋₃, piperidin-1,4-diilo y fenileno; Y' se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-, -N(R₈)-Q- y -S(O)₂- en donde Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, -S(O)₂- y C(R₆)-N(R₈)-; R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S; y R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde alquilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y arilo; en donde arilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi; y en donde el heterociclilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo.

50 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄; en donde X'' se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁₋₃, alquenileno C₁₋₃, piperidin-1,4-diilo y fenileno; Y' es -N(R₈)-Q- en donde R₈ es hidrógeno y Q es -S(O)₂-, -C(O)- o -C(O)-NH-; y R₄ es alquilo C₁₋₃ o piridilo.

Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄; en donde X'' se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁₋₃, alquenileno C₁₋₃, piperidin-1,4-diilo y fenileno, Y' es -NH-S(O)₂- y R₄ es metilo; o Y' es -NH-C(O)- y R₄ es 3-piridilo; o Y' es -C(O)-NH- y R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃.

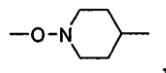
5 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄; en donde Z' es un enlace, X'' es C₂₋₃ alquileo, Y' es -NH-S(O)₂-, -NH-C(O)- o -NH-C(O)-NH- y R₄ es alquilo C₁₋₃.

Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄; en donde Z' es -O-, X'' es alquileo C₂₋₃, Y' es -S(O)₂- o -NH-S(O)₂- y R₄ es alquilo C₁₋₃.

Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄; en donde X'' se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁₋₃, alquenileno C₁₋₃, piperidin-1,4-diilo y fenileno, Y' es -C(O)- y R₄ es heterociclilo.

10 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄; en donde X'' se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁₋₃, alquenileno C₁₋₃, piperidin-1,4-diilo y fenileno, Y' es -C(O)- y R₄ se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolidinilo, aziridinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidroisoquinolin-(1H)-ilo, octahidroisoquinolin-(1H)-ilo, dihidroquinolin-(2H)-ilo, octahidroquinolin-(2H)-ilo, dihidro-1H-imidazolilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo.

15

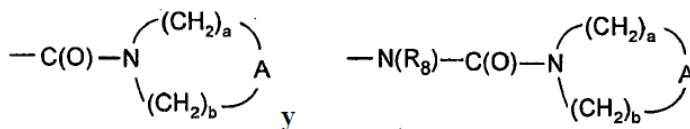


Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄; en donde -Z'-X''- es

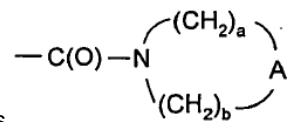
Y' es -C(O)-, -C(O)-NH- o -S(O)₂- y R₄ es metilo, etilo o 1-metiletilo.

Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-R₅.

20 Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-R₅; en donde X'' se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁₋₃ y fenileno y R₅ se selecciona del grupo que consiste en:

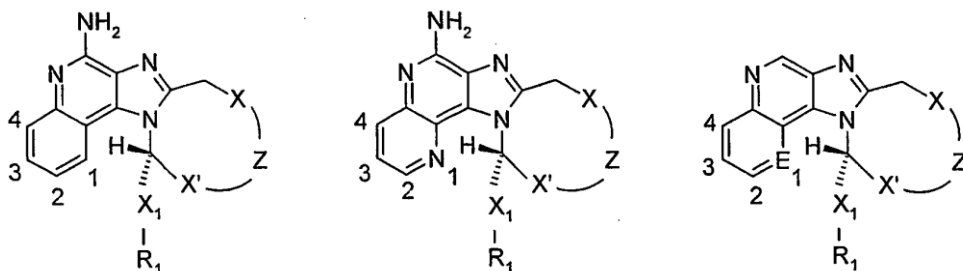


; en donde A es -O-, -S- o -SO₂-; R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y a y b son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3.



Para ciertas realizaciones, R₃ es -Z'-X''-R₅; en donde X'' es fenileno y R₅ es es -O- y a y b son cada uno 2.

25 Para ciertas realizaciones, R₃ está en la posición 3 con las posiciones numeradas de la siguiente forma:



30 Para ciertas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxi; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; y, en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo.

35 Para ciertas realizaciones, R₄ es alquilo, arilalquilenilo, arilo o heteroarilo.

Para ciertas realizaciones, R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃.

Para ciertas realizaciones, R₄ es alquilo C₁₋₃ o piridilo.

5 Para ciertas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde el alquilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y arilo; en donde el arilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi; y en donde el heterociclilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo.

10 Para ciertas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde alquilo y alquenoilo están insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ciano y arilo; en donde arilo y heteroarilo están insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halógeno, ciano y dialquilamino; y en donde el heterociclilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo.

15 Para ciertas realizaciones, R₄ es heteroarilo que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo y piridinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y dialquilamino.

Para ciertas realizaciones, R₄ es heterociclilo.

20 Para ciertas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolidinilo, aziridinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo.

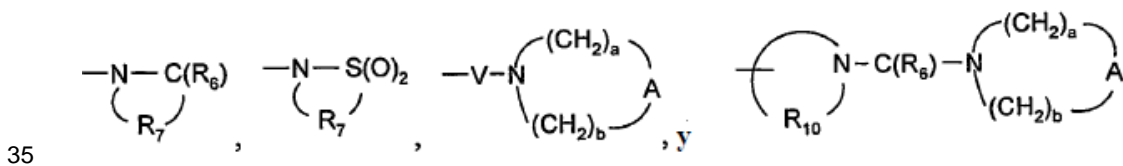
25 Para ciertas realizaciones, R₄ es heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo.

Para ciertas realizaciones, R₄ es heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo y en donde heteroarilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y dialquilamino.

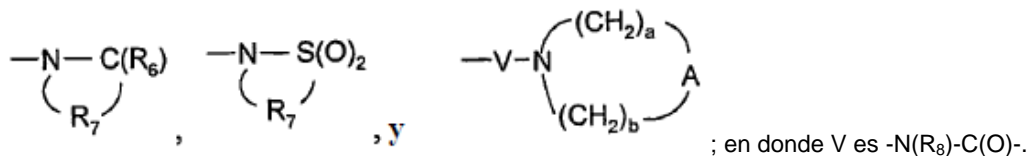
30 Para ciertas realizaciones, R₄ es heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo.

Para ciertas realizaciones, R₄ es alquinoilo.

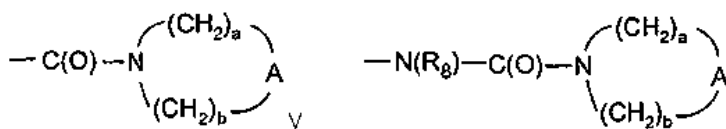
Para ciertas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



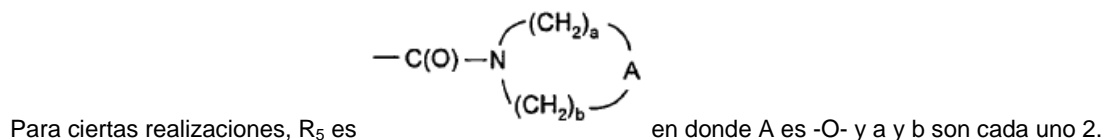
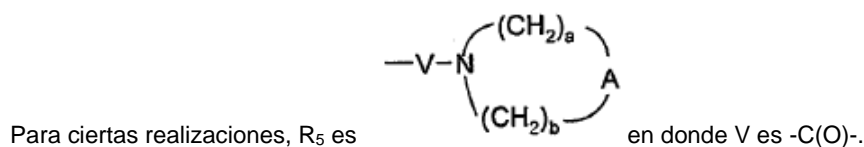
Para ciertas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



Para ciertas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



en donde A es -O-, -S- o -SO₂-; R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y a y b son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3.



5 Para ciertas realizaciones, R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S.

Para ciertas realizaciones, R₆ es =O.

Para ciertas realizaciones, R₇ es alquileo C₂₋₇.

Para ciertas realizaciones, R₇ es propileno.

10 Para ciertas realizaciones, R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alquilenilo C₁₋₁₀ y aril-alquilenilo C₁₋₁₀.

Para ciertas realizaciones, R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ alquilenilo C₁₋₄.

Para ciertas realizaciones, R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Para ciertas realizaciones, R₈ es hidrógeno o metilo.

15 Para ciertas realizaciones, R₈ es hidrógeno.

Para ciertas realizaciones, R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

Para ciertas realizaciones, R₉ es alquilo.

Para ciertas realizaciones, R₉ es hidrógeno.

Para ciertas realizaciones, R₁₀ es alquileo C₃₋₈.

20 Para ciertas realizaciones, R₁₀ es pentileno.


Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1}, tomados juntos, forman un anillo de arilo o anillo de heteroarilo fusionado que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S, en donde el anillo de arilo o heteroarilo está insustituido o sustituido por uno o más grupos R, o sustituido por un grupo R₃, o sustituido por un grupo R₃ y un grupo R; o R_{A1} y R_{B1}, tomados juntos, forman un anillo saturado fusionado de 5 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S, e insustituido o sustituido por uno o más grupos R.

Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1} forman un anillo benzo que está insustituido o sustituido por uno o más grupos R, o sustituido por un grupo R₃, o sustituido por un grupo R₃ y un grupo R.

Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1} forman un anillo benzo que está insustituido.

30 Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1} forman un anillo pirido que está insustituido o sustituido por uno o más grupos R, o sustituido por un grupo R₃, o sustituido por un grupo R₃ y un grupo R.

Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1} forman a anillo pirido que está insustituido.

Para ciertas realizaciones, el anillo pirido es  en donde en enlace resaltado indica la posición donde el anillo está fusionado.

35 Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1} forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros fusionado, que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S, en donde el anillo está insustituido.

Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1} forman un anillo ciclohexeno fusionado que está insustituido o sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos R.

Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1} forman un anillo ciclohexeno fusionado que está insustituido.

5 Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1} forman un anillo tetrahidropirido que está insustituido o sustituido en uno o más átomos de carbono en el anillo por uno, dos o tres grupos R.

Para ciertas realizaciones, R_{A1} y R_{B1} forman un anillo tetrahidropirido que está insustituido.

Para ciertas realizaciones, en anillo tetrahidropirido es



en donde el enlace resaltado indica la posición donde el anillo está fusionado.

Para ciertas realizaciones, A se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_{0-2}-$ y $-N(R_4)-$.

10 Para ciertas realizaciones, A es $-O-$, $-S-$ o $-SO_2-$.

Para ciertas realizaciones, A es $-O-$.

15 Para ciertas realizaciones, E se selecciona del grupo que consiste en CH, CR, CR_3 y N, con la condición de que cuando E es CR_3 , m es 0 y p es 0 o 1 y además con la condición de que cuando E es CR y m es 1, p es 0. Para ciertas realizaciones, E es CH. Para ciertas realizaciones, E es N. Para ciertas realizaciones, E es CR. Para ciertas realizaciones, E es CR_3 .

Para ciertas realizaciones, Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_{2-}$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_{2-}N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$ y $-C(R_6)-N(OR_9)-$.

Para ciertas realizaciones, Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-C(O)-$, $-S(O)_{2-}$ y $C(R_6)-N(R_8)-$.

Para ciertas realizaciones, Q es $-S(O)_{2-}$, $-C(O)-$ o $-C(O)-NH-$.

20 Para ciertas realizaciones, Q es $-C(R_6)-$.

Para ciertas realizaciones, Q es $-S(O)_{2-}$.

Para ciertas realizaciones, Q es $-C(R_6)-N(R_8)-W-$.

Para ciertas realizaciones, V se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ y $-S(O)_{2-}$.

Para ciertas realizaciones, V es $-N(R_8)-C(O)-$.

25 Para ciertas realizaciones, V es $-C(O)-$.

Para ciertas realizaciones, W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-C(O)-$ y $-S(O)_{2-}$.

Para ciertas realizaciones, W es un enlace.

X es un enlace.

X' es metileno.

30 Para ciertas realizaciones, X_1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo y alquenileno y alquinileno en donde el alquileo y alquenileno son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos $-O-$, y están opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o metoxi.

Para ciertas realizaciones, X_1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo y alquenileno, en donde el alquileo y el alquenileno son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos $-O-$.

35 Para ciertas realizaciones, X_1 es un enlace o alquileo.

Para ciertas realizaciones, X_1 es alquileo C_{1-4} .

Para ciertas realizaciones, X_1 es $-CH_2-$.

Para ciertas realizaciones, X_1 es un enlace.

Para ciertas realizaciones, X_1 es alquileo C_{1-4} sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi.

Para ciertas realizaciones, X₁ es alquileo C₂₋₃ interrumpido por un grupo -O-.

Para ciertas realizaciones, X₁ es alquenileno C₂₋₃ o alquinileno C₂₋₃.

5 Para ciertas realizaciones, X'' se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterocicileno en donde los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno pueden ser opcionalmente interrumpidos o terminados por arileno, heteroarileno o heterocicileno y opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-.

Para ciertas realizaciones, X'' es alquileo C₁₋₃ o alquenileno C₁₋₃.

Para ciertas realizaciones, X'' es alquileo.

10 Para ciertas realizaciones, X'' se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁₋₃, alquenileno C₁₋₃, piperidin-1,4-diilo y fenileno.

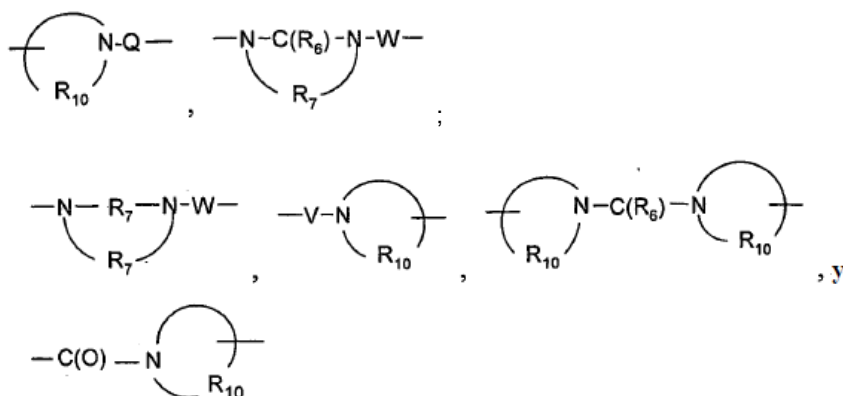
Para ciertas realizaciones, X'' se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁₋₃ y fenileno.

Para ciertas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -S(O)₂, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(R₈)-C(R₆)-, -C(R₆)-N(R₈)-S(O)₂- y -C(R₆)-O-.

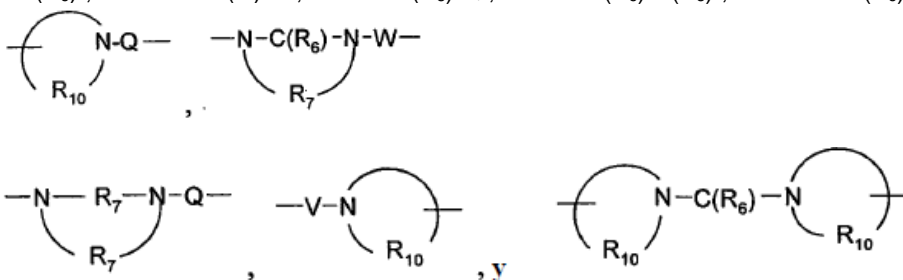
Para ciertas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S(O)₂- y -C(O)-NH-.

15 Para ciertas realizaciones, Y es -S(O)₂-.

Para ciertas realizaciones, Y' se selecciona del grupo que consiste en -S(O)₀₋₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-,



20 Para ciertas realizaciones, Y' se selecciona del grupo que consiste en -S(O)₀₋₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-,



25 Para ciertas realizaciones, Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(-Y-R₂)-.

Para ciertas realizaciones preferidas, Z es -O-.

Para ciertas realizaciones, Z es -N(-Y-R₂)-.

Para ciertas realizaciones, Z' es un enlace u -O-.

Para ciertas realizaciones, Z' es un enlace.

30 Para ciertas realizaciones, Z' es -O-.

Para ciertas realizaciones, a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que $a + b \leq 7$.

Para ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3.

Para ciertas realizaciones, a y b son cada uno 2.

5 Para ciertas realizaciones, m es 0 o 1.

Para ciertas realizaciones, m es 0.

Para ciertas realizaciones, m es 1.

Para ciertas realizaciones, n es un número entero de 0 a 4.

Para ciertas realizaciones, n es 0 o 1.

10 Para ciertas realizaciones, n es 0.

Para ciertas realizaciones, n es 1.

Para ciertas realizaciones, n es 2.

Para ciertas realizaciones, n es 3 o 4.

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

15 Para ciertas realizaciones, p es 0 o 1.

Para ciertas realizaciones, p es 0.

Para ciertas realizaciones, p es 1.

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

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

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

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

En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas III o IV, n es un número entero de 0 a 4, con la condición de que en la Fórmula III cuando m es 1, n sea 0 o 1. En ciertas de estas realizaciones, n es 0.

25 En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas V o VI, p es un número entero de 0 a 3, con la condición de que en la Fórmula V cuando m es 1, p sea 0 o 1. En ciertas de estas realizaciones, p es 0.

En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de la Fórmula III, n es un número entero de 0 a 4 y m es 0 o 1; con la condición de que cuando m es 1, n sea 0 o 1. En ciertas de estas realizaciones, n y m son 0.

En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de la Fórmula V, p es un número entero de 0 a 3 y m es 0 o 1; con la condición de que cuando m es 1, p sea 0 o 1. En ciertas de estas realizaciones, p y m son 0.

30 En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de la Fórmula X, E es CH o N, p es 0 y m es 0 o 1. En ciertas de estas realizaciones, p y m son 0.

35 En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, V o X, R₃ se selecciona del grupo que consiste en benciloxi que está insustituido o sustituido por halógeno o haloalquilo, 3-pirrolilpropoxi, 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetoxi, arilo y heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo están insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, halógeno, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo y heterociclilcarbonilo.

Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, V o X, R₃ es fenilo sustituido por pirrolidinilcarbonilo o morfolinilcarbonilo.

40 En ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, V o X, R₃ es benciloxi. Para ciertas de estas realizaciones de las Fórmulas III y III-1, n es 0. Para ciertas de estas realizaciones de las Fórmulas V y X, p es 0.

En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V o VI o X, R es halógeno o

hidroxi. Para ciertas de estas realizaciones de la Fórmula III, m es 0 y n es 1. Para ciertas de estas realizaciones de las Fórmulas V y X, m es 0 y p es 1.

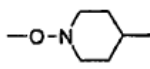
5 En ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X, R es $-N(R_9)_2$. Para ciertas de estas realizaciones de las Fórmulas III, m es 0 y n es 1. Para ciertas de estas realizaciones de la Fórmula V, m es 0 y p es 1. Para ciertas de estas realizaciones, R es (ciclopropilmetil)amino.

En ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, V o X, en donde R_3 es benciloxi, R es halógeno o hidroxi. Para ciertas de estas realizaciones de la Fórmula III, m es 1 y n es 1.

10 Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, V o X, R_3 es $-Z'-R_4$. Para ciertas de estas realizaciones, R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo en donde alquilo y alqueniilo están insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alcoxi, ciano y arilo; en donde arilo y heteroarilo están insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halógeno, ciano y dialquilamino; y en donde el heterociclilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo. Para 15 ciertas de estas realizaciones, Z' es $-O-$ y R_4 es alquinilo. Para ciertas de estas realizaciones, R_4 es propinilo. Alternativamente, para ciertas de estas realizaciones, Z' es un enlace y R_4 es heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo. Para ciertas de estas realizaciones, $-Z'-R_4$ es 2-oxopirrolidin-1-ilo, morfolin-1-ilo o 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo.

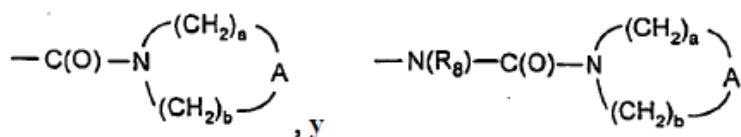
20 Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, V o X, realizaciones de la Fórmula III en donde n es 0, o realizaciones de la Fórmula V en donde p es 0, R_3 es $-Z'-X''-R_4$. Para ciertas de estas realizaciones, X'' es alquilenilo C_{1-3} o alqueniileno C_{1-3} y R_4 es heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo y en donde heteroarilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo 25 que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y dialquilamino. Para ciertas de estas realizaciones, R_4 es heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo. Alternativamente, para ciertas de estas realizaciones, R_4 es heteroarilo que se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo y piridinilo, cada uno de los cuales está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y dialquilamino. Para ciertas de estas realizaciones, X'' es C_{1-3} alquilenilo y R_4 es piridin-3-ilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo o 1,3-tiazol-4-ilo. 30

35 Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, V o X, realizaciones de la Fórmula III en donde n es 0, o realizaciones de la Fórmula V en donde p es 0, R_3 es $-Z'-X''-Y'-R_4$. Para ciertas de estas realizaciones, X'' se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C_{1-3} , alqueniileno C_{1-3} , piperidin-1,4-diilo y fenileno y Y' se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-N(R_8)-Q-$ y $-S(O)_2-$ en donde Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, y $C(R_6)-N(R_8)-$, R_6 se selecciona del grupo que consiste en $=O$ y $=S$ y R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilenilo; y R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde 40 alquilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alcoxi y arilo; en donde arilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi; y en donde el heterociclilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo. Para ciertas de estas realizaciones Y' es $-N(R_8)-Q-$ en donde R_8 es hidrógeno, Q es $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ o $-C(O)-NH-$ y R_4 es C_{1-3} alquilo o piridilo. Para ciertas de estas realizaciones Y' es $-NH-S(O)_2-$ y R_4 es metilo, o Y' es $-NH-C(O)-$ y R_4 es 3-piridilo, o Y' es $-C(O)-NH-$ y R_4 es hidrógeno o C_{1-3} alquilo. Para ciertas de estas realizaciones, Z' es un enlace, X'' es alquilenilo C_{2-3} Y' es $-NH-S(O)_2-$, $-NH-C(O)-$, o $-NH-C(O)-NH-$ y R_4 es C_{1-3} alquilo. Alternativamente, para ciertas de estas realizaciones, Z' es $-O-$, X'' es C_{2-3} alquilenilo Y' es $-S(O)_2-$ o $-NH-S(O)_2-$ y R_4 es alquilo C_{1-3} . Alternativamente, para ciertas de estas realizaciones Y' es $-C(O)-$ y R_4 es heterociclilo. Para ciertas de estas realizaciones, heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, tiazolidinilo, aziridinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidroisquinolin-(1H)-ilo, octahidroisquinolin-(1H)-ilo, dihidroquinolin-(2H)-ilo, octahidroquinolin-(2H)-ilo, dihidro-1H-imidazolilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo. 45 50

55 Alternativamente, para ciertas de estas realizaciones, $-Z'-X''-$ es , Y' es $-C(O)-$, $-C(O)-NH-$ o $-S(O)_2-$ y R_4 es metilo, etilo o 1-metiletilo.

Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, V o X, realizaciones de la Fórmula III en donde n es 0, o realizaciones de la Fórmula V en donde p es 0, R_3 es $-Z'-X''-R_5$. Para ciertas de estas

realizaciones, X" se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁₋₃ y fenileno y R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



5 hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y a y b son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3. Para ciertas de estas realizaciones, A es -O- y a y b son cada uno 2.

10 Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, V o X, realizaciones de la Fórmula III en donde n es 0 o realizaciones de la Fórmula V en donde p es 0, R₃ es -Y"-R₄. Para ciertas de estas realizaciones, R₄ es heterociclilo. Para ciertas de estas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo. Para ciertas de estas realizaciones, R₄ es pirrolidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

15 En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X o cualquiera de las realizaciones anteriores, Z es -N(-Y-R₂)-.

20 En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores (salvo donde Z es -N(-Y-R₂)-), Z es -O-.

25 En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, IV, V, VI, o X o cualquiera de las realizaciones anteriores (salvo donde Z es -O-) y se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -S(O)₂- y -C(O)-NH-. En ciertas de estas realizaciones y es -S(O)₂- y R₂ es metilo.

30 En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heteroarilalquilenilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi. En ciertas de estas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heteroarilalquilenilo, en donde alquilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo. En ciertas de estas realizaciones, R₁ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por hidroxilo o uno o más átomos de flúor. En ciertas de estas realizaciones, R₁ es fenilo, bencilo, piridinilo, o piridinilmetilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi. En ciertas de estas realizaciones, R₁ es fenilo, bencilo, piridinilo, o piridinilmetilo.

35 Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen la siguiente definición de R₁, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y en donde cuando R₁ es heteroarilo, entonces uno o más sustituyentes también pueden ser independientemente seleccionados del grupo que consiste en haloarilenilo, alcoxiarilenilo, alquilarilenilo y arilalquilenilo; y en donde cuando R₁ es heterociclilo, entonces el o los sustituyentes también pueden ser independientemente seleccionados del grupo que consiste en arilalquilenilo y aminocarbonilo. Para ciertas de estas realizaciones, R₁ es heterociclilo que se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo, dihidroisoquinolin-(1H)-ilo, octahidroisoquinolin-(1H)-ilo, 1,3-dioxolanilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, hidroxilo, aminocarbonilo, arilalquilenilo C₁₋₄ y heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos. Alternativamente, para ciertas de estas realizaciones, R₁ es heteroarilo que se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, oxazolilo y triazolilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, arilo, arilo sustituido por flúor, cloro, metilo o metoxi, arilalquilenilo C₁₋₄ y heteroarilo.

40 Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Formulas IIa, IV, V, VI, o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen la siguiente definición de R₁, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄ y alquino C₁₋₄, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y arilo.

45 Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen la siguiente definición de R₁, R₁ es arilo que está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ e hidroxialquilo C₁₋₄.

En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores, X_1 es un enlace o alquileno. X es un enlace. Alternativamente, para ciertas de estas realizaciones, X_1 es $-CH_2-$.

5 Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen la siguiente definición de X_1 , X_1 es alquileno C_{1-4} sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi.

Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI, o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen la siguiente definición de X_1 , X es alquileno C_{2-3} interrumpido por un grupo $-O-$.

10 Para ciertas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, V o X o cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen la siguiente definición de X_1 , X_1 es alquilenilo C_{2-3} o alquilenilo C_{2-3}

En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas II-1, IIa, III, IV, V, o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores, X es un enlace.

En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores, X' aporta un átomo de carbono anular.

15 En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o X, o cualquiera de las realizaciones anteriores, X' es alquileno C_{1-2} . En ciertas de estas realizaciones, X' es metileno.

Para ciertas realizaciones de los compuestos de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI, o cualquiera de las realizaciones anteriores de estas Fórmulas, el grupo $-NH_2$ puede ser reemplazado por un grupo $-NH-G$ para formar profármacos.

20 En dichas realizaciones, G se selecciona del grupo que consiste en: $-C(O)-R''$, α -aminoacilo, α -aminoacil- α -aminoacilo, $-C(O)-O-R''$, $-C(O)-N(R''')R''$, $-C(=NY_2)-R''$, $-CH(OH)-C(O)-OY_2$, $-CH(OC_{1-4} \text{ alquil})Y_0$, $-CH_2Y_1$ y $-CH(CH_3)Y_1$. Para ciertas realizaciones, G se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)-R''$, α -aminoacilo, α -aminoacil- α -aminoacilo y $-C(O)-O-R''$. Preferiblemente, R'' y R''' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} y bencilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C_{1-6} ,
 25 alcoxi C_{1-4} , arilo, heteroarilo, arilalquilenilo C_{1-4} , heteroarilalquilenilo C_{1-4} , haloalquilenilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , $-O-C(O)-CH_3$, $-C(O)-O-CH_3$, $-C(O)-NH_2$, $-O-CH_2-C(O)-NH_2$, $-NH_2$ y $-S(O)_2-NH_2$, con la condición de que R'' también pueda ser hidrógeno. Preferiblemente, α -aminoacilo es un grupo acilo derivado de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en aminoácidos D y L racémicos. Preferiblemente Y_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y bencilo. Preferiblemente, Y_0 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , carboxi alquilenilo C_{1-6} ,
 30 aminoalquilenilo C_{1-4} , mono-*N*-alquilamino C_{1-6} alquilenilo C_{1-4} y di-*N,N*-alquilamino C_{1-6} alquilenilo C_{1-4} . Preferiblemente y_1 se selecciona del grupo que consiste en mono-*N*-alquilamino C_{1-6} , di-*N,N*-alquilamino C_{1-6} , morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y 4-alquil C_{1-4} piperazin-1-ilo.

35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de cualquiera de las Fórmulas IIa, III, V o VI, o cualquiera de las realizaciones anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de inducción de la biosíntesis de citoquinas en un animal que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal de cualquiera de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o cualquiera de las realizaciones anteriores de estas Fórmulas o administrar cualquiera de las realizaciones anteriores de estas Fórmulas o administrar cualquiera de las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto o sal de cualquiera de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o cualquiera de las realizaciones anteriores de estas Fórmulas al animal.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad viral en un animal que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de cualquiera de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI, o cualquiera de las realizaciones anteriores de estas Fórmulas o administrar cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que contienen un compuesto o sal de cualquiera de las Fórmulas II, IIa, III, IV, V, VI o cualquiera de las realizaciones anteriores de estas Fórmulas al animal.

50 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de cualquiera de las realizaciones de Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o cualquiera de las realizaciones anteriores de estas Fórmulas o administrar cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que contienen un compuesto o sal de cualquiera de las Fórmulas IIa, III, IV, V, VI o cualquiera de las realizaciones anteriores de estas Fórmulas al animal.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse por vías sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida generalmente están disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis., Estados Unidos) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, se preparan por métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York, (1967-1999 ed.); Alan R. Katritsky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, v. 1-6, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, (1995); Barry M. Trost e Ian Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 1-8, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, (1991); o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlín, Alemania, incluidos suplementos (también disponibles por medio de la base de datos en línea de Beilstein)).

A efectos ilustrativos, los esquemas de reacción representados a continuación proporcionan posibles vías para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermediarios clave. Para una descripción detallada de las etapas de reacción individuales, ver la sección EJEMPLOS a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. A pesar de que se representan y se describen a continuación materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas de reacción, los mismos pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica.

En la preparación de los compuestos de la invención a veces puede ser necesario proteger una funcionalidad particular haciendo reaccionar al mismo tiempo otros grupos funcionales en un intermediario. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional particular y de las condiciones de la etapa de reacción. Grupos protectores amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Grupos protectores hidroxilo adecuados incluyen grupos acetilo y sililo, tales como el grupo *tert*-butil dimetilsililo. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, ver, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, Estados Unidos, 1991.

Pueden usarse métodos y técnicas convencionales de separación y purificación para aislar los compuestos de la invención, así como varios intermediarios relacionados con los mismos. Dichas técnicas pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de columna usando absorbentes comunes tales como gel de sílice y cromatografía de capa fina), recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir, líquido-líquido).

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción I, en donde R, R₁, X₁, X y X' son como se definió anteriormente; Hal es cloro, bromo o yodo; E es carbono (imidazoquinolinas) o nitrógeno (imidazonaftiridinas); n es un número entero de 0 a 4 (anillo de imidazoquinolina) o 0 a 3 (anillo de imidazonaftiridina); y P es un grupo protector hidroxilo. En la etapa (1) del Esquema de reacción I, una 4-cloro-3-nitroquinolina o 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina de Fórmula XV es tratada con un amino alcohol de Fórmula XVI para proporcionar un compuesto de Fórmula XVII. Varios amino alcoholes de Fórmula XVI están disponibles en el mercado, tales como (S)-1-amino-2-propanol, L-valinol, (S)-2-fenilglicinol y (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol. Pueden prepararse otros por medio de métodos sintéticos conocidos; por ejemplo, ver los métodos descritos en Williams, L. et al., *Tetrahedron*, 52, págs. 11673-11694, (1996) y Genevois-Borella, A. et al., *Tetrahedron Lett.*, 31, págs. 4879-4882 (1990) para la preparación de amino alcoholes en donde R₁ incluye un sustituyente hidroxilo. Un sustituyente hidroxilo en R₁ puede convertirse fácilmente en un sustituyente halógeno usando una variedad de métodos conocidos; por ejemplo, un sustituyente hidroxilo puede convertirse en un sustituyente fluoro usando (dietilaminoazufre) trifluoruro en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura sub-ambiente tal como -78°C.

La reacción en la etapa (1) se lleva a cabo convenientemente agregando el amino alcohol de Fórmula XVI a una solución de 4-cloro-3-nitroquinolina o 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina de Fórmula XV en un disolvente adecuado tal como diclorometano en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperatura elevada tal como, por ejemplo, la temperatura de reflujo del disolvente. Muchos compuestos de Fórmula XV son conocidos o pueden prepararse usando métodos sintéticos conocidos. Ver, por ejemplo, la Pat. de los Estados Unidos Nos. 4.689.338; 5.175.296; 5.367.076; 5.389.640; 6.194.425; y la Solicitud de la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. US 2004/0147543 y los documentos allí citados.

En la etapa (2) del Esquema reacción I, el grupo hidroxilo de una 3-nitroquinolin-4-amina o 3-nitro[1,5]naftiridina-4-amina de Fórmula XVII se protege usando técnicas convencionales para proporcionar una 3-nitroquinolina-4-amina o 3-nitro[1,5]naftiridina-4-amina de Fórmula XVIII. Pueden usarse varios grupos protectores adecuados; en particular, se prefieren grupos protectores que sobrevivirían a la etapa (3). Grupos protectores adecuados incluyen, a modo no taxativo, grupos sililo tal como el grupo *tert*-butil dimetilsililo. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente tratando el compuesto hidroxilo-sustituido de Fórmula XVII con cloruro de *tert*-butildimetilsililo en presencia de una base tal como trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina catalítica (DMAP). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o piridina a una temperatura elevada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente o una temperatura en el rango de 50°C a 70°C.

Los compuestos de Fórmula XVIII también pueden prepararse en la etapa (1) del Esquema de reacción I si el grupo hidroxilo en un compuesto de Fórmula XVI se protege antes de la reacción. La protección del grupo hidroxilo en un compuesto de Fórmula XVI puede llevarse a cabo como se describió anteriormente en la etapa (2).

5 En la etapa (3) del Esquema de reacción I, una 3-nitroquinolina-4-amina o 3-nitro[1,5]naftiridina-4-amina de Fórmula XVIII se reduce para proporcionar una quinolina-3,4-diamina o [1,5]naftiridina-3,4-diamina de Fórmula XIX. La reacción puede llevarse a cabo por hidrogenación usando un catalizador de hidrogenación heterogénea tal como platino sobre carbono. La hidrogenación se lleva a cabo convenientemente en un hidrogenador Parr en un disolvente adecuado tal como tolueno, metanol, isopropanol, acetato de etilo o acetonitrilo. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

10 En la etapa (4) del Esquema de reacción I, una quinolina-3,4-diamina o [1,5]naftiridina-3,4-diamina de la Fórmula XIX se hace reaccionar con un equivalente de ácido carboxílico, que se selecciona de forma tal que proporcione el sustituyente -X-Hal deseado en una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XX. Equivalentes de ácido carboxílico adecuados incluyen ortoésteres, haluros de ácidos, imidatos y sales de imidatos.

15 Cuando el equivalente de ácido carboxílico es un imidato de fórmula Hal-CH₂-X-C(=NH)-O-alquilo o una sal del mismo, la reacción se lleva a cabo de manera conveniente combinando una quinolina-3,4-diamina o [1,5]naftiridina-3,4-diamina de Fórmula XIX con el imidato en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano, cloroformo o acetato de propilo. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, tal como una temperatura no inferior a 55°C y no mayor que 85°C o a la temperatura de reflujo del disolvente. Algunos imidatos de fórmula Hal-CH₂-X-C(=NH)-O-alquilo son conocidos; otros pueden prepararse por medio de métodos conocidos. El clorhidrato de cloroacetimidato de etilo, que puede usarse para proporcionar un compuesto de Fórmula XX en el cual X es un enlace, es un compuesto conocido que puede prepararse de acuerdo con el procedimiento de la literatura: Stillings, M. R. et al., *J. Med. Chem.*, 29, páginas. 2280-2284 (1986).

20 Cuando el equivalente de ácido carboxílico es un haluro de ácido de fórmula Hal-CH₂-X-C(O)Cl o Hal-CH₂-X-C(O)Br, la reacción se lleva a cabo convenientemente agregando el haluro de ácido a una solución de una quinolina-3,4-diamina o [1,5]naftiridina-3,4-diamina de Fórmula XIX en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura sub-ambiente.

25 La reacción con un haluro de ácido de fórmula Hal-CH₂-X-C(O)Cl o Hal-CH₂-X-C(O)Br puede llevarse a cabo en dos partes, que incluyen (i) agregar el haluro de ácido a una solución de una quinolina-3,4-diamina o [1,5]naftiridina-3,4-diamina de Fórmula XIX en un disolvente adecuado tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano opcionalmente en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina para proporcionar un intermediario de amida y (ii) ciclizar para proporcionar una *H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XX. El intermediario de amida de la parte (i) puede aislarse opcionalmente usando técnicas convencionales. La ciclización en la parte (ii) puede llevarse a cabo calentando el intermediario de amida de la parte (i) en un disolvente adecuado tal como tolueno. La ciclización en la parte (ii) puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como trietilamina o en presencia de un ácido tal como un ácido acético glacial.

30 En la etapa (5) del Esquema de reacción I, el grupo protector hidroxilo en una *H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XX se elimina para revelar el grupo hidroxilo en un producto de Fórmula XXI. La reacción de desprotección puede llevarse a cabo usando una variedad de métodos convencionales, dependiendo del grupo de protección usado. Cuando P es un grupo sililo tal como *tert*-butildimetilsililo, la desprotección puede llevarse a cabo agregando fluoruro de tetrabutamonio a una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XX en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF). La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura sub-ambiente, tal como -78°C, y luego se calienta a temperatura ambiente.

35 Cuando la reacción se lleva a cabo en diclorometano, un producto de Fórmula XXII se aísla típicamente y la reacción que se muestra en la etapa (6) puede obviarse.

40 En la etapa (6) del Esquema de reacción I, una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XXI se cicliza mediante un desplazamiento intramolecular del halógeno en condiciones básicas para proporcionar un compuesto de Fórmula XXII. La reacción se lleva a cabo convenientemente agregando una base tal como *tert*-butoxido de potasio a una solución de un compuesto de Fórmula XXI en un disolvente adecuado tal como THF. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperatura elevada.

45 En la etapa (7) del Esquema de reacción I, una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XXII se oxida para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-5*N*-óxido o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina-5*N*-óxido de Fórmula XXIII usando un agente oxidante capaz de formar *N*-óxidos. La reacción se lleva a cabo de manera conveniente agregando ácido 3-cloroperoxibenzoico a una solución de un compuesto de Fórmula XXII en un disolvente tal como cloroformo o diclorometano. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

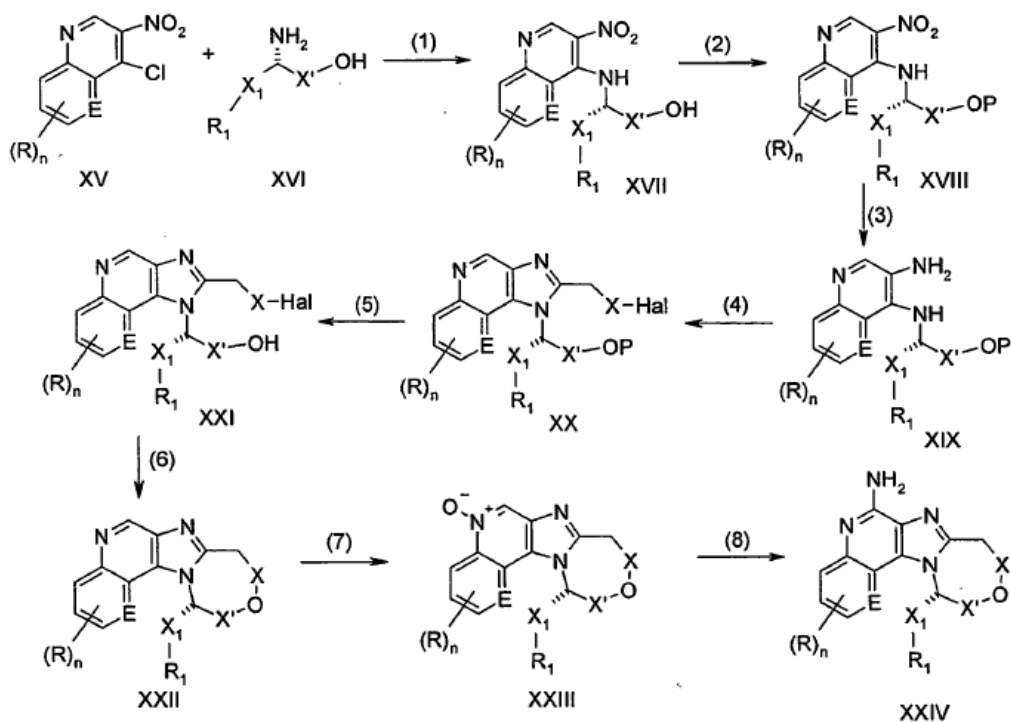
En la etapa (8) del Esquema de reacción I, un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5*N*-óxido o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-5*N*-óxido de Fórmula XXIII es aminado para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina-6-amina de Fórmula XXIV, un subgénero de las Fórmulas I, II y IIa. La etapa (8) implica la activación de un *N*-óxido de Fórmula XXIII por conversión en un éster y hacer reaccionar luego el éster con un agente de aminación. Agentes de activación adecuados incluyen cloruros de alquilo o arilsulfonilo tales como cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo. Agentes de aminación adecuados incluyen amoniaco, en la forma de hidróxido de amonio, por ejemplo, y sales de amonio tales como carbonato de amonio, bicarbonato de amonio y fosfato de amonio. La reacción se lleva a cabo convenientemente agregando hidróxido de amonio a una solución del *N*-óxido de Fórmula XXIII en un disolvente adecuado tal como diclorometano o cloroformo y agregando luego cloruro de *p*-toluenosulfonilo. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

Alternativamente, la oxidación y aminación pueden llevarse a cabo como un procedimiento en un solo recipiente sin aislar el *N*-óxido de la Fórmula XXIII agregando ácido 3-cloroperoxibenzoico a una solución de un compuesto de Fórmula XXII en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo y agregando luego hidróxido de amonio y cloruro de *p*-toluenosulfonilo.

La reacción de aminación en la etapa (8) del Esquema de reacción I puede llevarse alternativamente tratando el 5*N*-óxido de Fórmula XXIII con tricloroacetil isocianato seguido de hidrólisis del intermediario resultante para proporcionar un compuesto de Fórmula XXIV. La reacción se lleva a cabo convenientemente en dos etapas (i) agregando tricloroacetil isocianato a una solución de un 5*N*-óxido de Fórmula XXIII en un disolvente tal como diclorometano y agitando a temperatura ambiente para proporcionar un intermediario de amida aislable. En la etapa (ii), una solución del intermediario en metanol es tratada con una base tal como metóxido de sodio o hidróxido de amonio a temperatura ambiente.

Una mezcla racémica que contiene un compuesto de Fórmula XXIV puede obtenerse en este esquema si se usa un amino alcohol racémico en vez de un compuesto de Fórmula XVI. Una mezcla racémica preparada de ese modo puede ser resuelta mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar la mezcla racémica con un ácido sulfónico enantioméricamente puro o ácido carboxílico y cristalizando selectivamente una sal de uno de los enantiómeros de la mezcla. Alternativamente, el enantiómero de un compuesto de Fórmula XXIV puede prepararse usando el enantiómero del amino alcohol de Fórmula XVI en la etapa (1) del Esquema de reacción I.

Esquema de reacción I



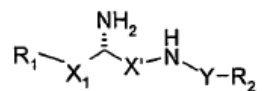
Los compuestos de la invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción II, en donde R, R₁, R₂, X, X', X₁, Y y Hal son como se definió anteriormente; E y n son como se definió en el Esquema de reacción I; y Boc es *tert*-butoxicarbonilo.

- En la etapa (1) del Esquema de reacción I, una 4-cloro-3-nitroquinolina o 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina de Fórmula XV es tratada con una diamina protegida con Boc de Fórmula XXV para proporcionar un compuesto de Fórmula XXVI. Las diaminas protegidas con Boc de Fórmula XXV están disponibles a partir de las diaminas desprotegidas correspondientes, que están disponibles en el mercado o se sintetizan fácilmente a partir de aminoalcoholes de
- 5 Fórmula XVI. La protección con Boc puede llevarse a cabo, por ejemplo, tratando una diamina tal como diclorhidrato de 1,2-diaminopropano con un equivalente de di-*terc*-butil dicarbonato en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura sub-ambiente, tal como 0°C, y dejarse calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción que se muestra en la etapa (1) del Esquema de reacción II se lleva a cabo convenientemente en las condiciones descritas en la etapa (1) del Esquema de reacción I.
- 10 En las etapas (2) y (3) del Esquema de reacción II, una 3-nitroquinolin-4-amina o 3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina de Fórmula XXVI se reduce primero a una quinolina-3,4-diamina o [1,5]naftiridina-3,4-diamina de Fórmula XXVII, que es tratada luego con equivalente de ácido carboxílico sustituido por halógeno para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XXVIII. Las etapas (2) y (3) del Esquema de reacción II pueden llevarse a cabo de acuerdo con los métodos descritos en las etapas (3) y (4) del Esquema de reacción I.
- 15 En la etapa (4) del Esquema de reacción II, una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XXVIII tratada con ácido para efectuar una eliminación del grupo Boc y un desplazamiento intramolecular del halógeno por el grupo amino para proporcionar un compuesto de Fórmula XXIX. La reacción se lleva a cabo convenientemente tratando el compuesto de Fórmula XXVIII con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como etanol. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperatura elevada, tal como la
- 20 temperatura de reflujo del disolvente.
- En la etapa (5) del Esquema de reacción II, la amina secundaria de un compuesto de Fórmula XXIX o una sal del mismo se convierte en una amida, sulfonamida, sulfamida, urea o amina terciaria de Fórmula XXX usando métodos convencionales. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula XXIX o una sal del mismo puede hacerse reaccionar con un
- 25 cloruro de ácido de Fórmula $R_2C(O)Cl$ para proporcionar un compuesto de Fórmula XXX en el cual Y es $-C(O)-$. Asimismo, un compuesto de Fórmula XXIX puede hacerse reaccionar con cloruro de sulfonilo de Fórmula $R_2S(O)_2Cl$ o anhídrido sulfónico de Fórmula XXX en el cual Y es $S(O)_2-$. Numerosos cloruros de ácido de Fórmula $R_2C(O)Cl$, cloruros de sulfonilo de Fórmula $R_2S(O)_2Cl$ y anhídridos sulfónicos de Fórmula $(R_2S(O)_2)_2O$ están disponibles en el mercado; otros pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. La reacción se lleva a cabo convenientemente agregando el cloruro de ácido de Fórmula $R_2C(O)Cl$, cloruro de sulfonilo de Fórmula $R_2S(O)_2Cl$ o
- 30 anhídrido sulfónico de Fórmula $(R_2S(O)_2)_2O$ a una solución del compuesto de Fórmula XXIX en un disolvente adecuado tal como cloroformo, diclorometano o *N,N*-dimetilformamida (DMF). Opcionalmente, puede agregarse una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura sub-ambiente tal como 0°C.
- Las ureas de Fórmula XXX, donde Y es $-C(O)-NH-$ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de
- 35 Fórmula XXIX o una sal del mismo con isocianatos de Fórmula $R_2N=C=O$. Numerosos isocianatos de Fórmula $R_2N=C=O$ están disponibles en el mercado; otros pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente agregando el isocianato de Fórmula $R_2N=C=O$ a una solución del compuesto de Fórmula XXIX en un disolvente adecuado tal como DMF o cloroformo. Opcionalmente, puede agregarse una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción puede
- 40 llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura sub-ambiente tal como 0°C. Alternativamente, un compuesto de Fórmula XXIX puede tratarse con un isocianato de Fórmula $R_2N=C=S$, un isocianato de sulfonilo de Fórmula $R_2S(O)_2N=C=O$ o un cloruro de carbamoilo de Fórmula $R_2N-(R_8)-C(O)Cl$ para proporcionar un compuesto de Fórmula XXX, donde Y es $-C(O)-N(R_8)-(CO)-$, $-C(S)-N(R_8)-$, $-C(O)-N(R_8)-S(O)_2-$ o $-C(O)-N(R_8)$, respectivamente. Alternativamente, un compuesto de Fórmula XXIX puede tratarse con un cloruro de carbamoilo de Fórmula $Cl-C(O)-$
- 45 heterocíclico, en donde el heterocíclico se une a un átomo de nitrógeno, para proporcionar un compuesto de Fórmula XXX, en donde Y es $-C(O)-$ y R_2 es heterocíclico unido en un átomo de nitrógeno.
- Las sulfamidas de Fórmula XXX, donde Y es $-S(O)_2-N(R_8)-$, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto o sal de Fórmula XXIX con cloruro de sulfuro para generar un cloruro de sulfamoilo in situ, y haciendo reaccionar
- 50 luego un el cloruro de sulfamoilo con una amina de Fórmula $HN(R_8)R_2$. Alternativamente, las sulfamidas de Fórmula XXX pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXIX con un cloruro de sulfamoilo de Fórmula $R_2(R_8)N-S(O)_2Cl$. Muchos cloruros de sulfonilo de Fórmula $R_2S(O)_2Cl$ y aminas de Fórmula $HN(R_8)R_2$, y algunos cloruros de sulfamoilo de Fórmula $R_2(R_8)N-S(O)_2Cl$ están disponibles en el mercado; otros pueden prepararse usando métodos sintéticos conocidos.
- Los compuestos de Fórmula XXX donde Y es un enlace pueden prepararse por alquilación reductiva de la amina
- 55 secundaria del compuesto de Fórmula XXIX. La alquilación se lleva a cabo convenientemente en dos partes (i) agregando un aldehído o cetona a una solución de un compuesto de Fórmula XXIX o una sal del mismo en un disolvente adecuado tal como DMF o THF en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina. En la parte (ii) la reducción se lleva a cabo agregando un agente reductor adecuado tal como el complejo de borano-piridina. Tanto la parte (i) como la parte (ii) pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente.

En las etapas (6) y (7) del Esquema de reacción II, un compuesto de Fórmula XXX se oxida primero con un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5*N*-óxido o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina-5*N*-óxido de Fórmula XXXI, que se amina luego para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-6-amina de Fórmula XXXII, un subgénero de las Fórmulas I, II y IIa. Las etapas (6) y (7) del Esquema de reacción II pueden llevarse a cabo como se describe en las etapas (7) y (8) del Esquema de reacción I.

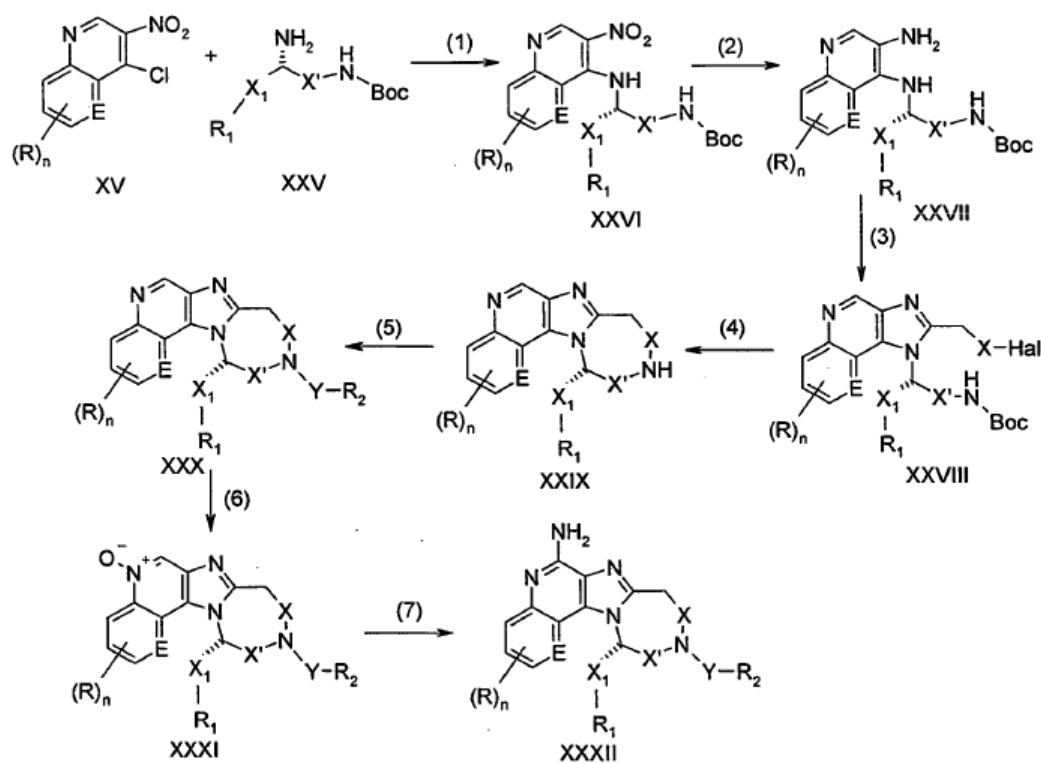
Las reacciones descritas en el Esquema de reacción II pueden llevarse a cabo también en un orden diferente. Por ejemplo, en la etapa (4) del Esquema de reacción II, un compuesto de XXVIII puede ciclizarse en condiciones básicas para proporcionar un anillo de piperazina, [1,4]diazepan, [1,4]diazocan o [1,5]diazocan fusionada, en donde la amina secundaria aún está protegida por un grupo Boc. La reacción se lleva a cabo convenientemente agregando una base tal como *tert*-butóxido de potasio a una solución de un compuesto de Fórmula XXVIII en un disolvente adecuado tal como THF. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura sub-ambiente tal como 0°C. El compuesto resultante puede oxidarse y aminarse de acuerdo con los métodos de las etapas (7) y (8) del Esquema de reacción I antes de que el grupo Boc se elimine en condiciones ácidas. La eliminación del grupo Boc se lleva a cabo convenientemente agregando una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano o etanol o una solución de ácido trifluoroacético en diclorometano a la amina protegida con Boc (es decir, un compuesto de Fórmula XXXII en donde Y es -C(O)-O- y R₂ es un grupo *tert*-butilo). La reacción de desprotección puede realizarse en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente. La amina secundaria resultante puede tratarse luego de acuerdo con uno de los muchos métodos descritos en la etapa (5) del Esquema de reacción para proporcionar un compuesto de Fórmula XXXII en donde Y y R₂ son como se definió anteriormente.

Alternativamente, en vez de una diamina protegida con Boc de Fórmula XXV, la secuencia de reacción que se muestra en el Esquema de reacción II puede llevarse a cabo comenzando con la reacción de un compuesto de



Fórmula XV con un compuesto de Fórmula correspondiente usando uno de los varios métodos descritos en la etapa (5) del Esquema de reacción II. El producto puede tratarse luego de acuerdo con los métodos descritos en las etapas (2), (3), (4), (6) y (7) en el Esquema de reacción II para proporcionar un compuesto de Fórmula XXXII.

Esquema de reacción II

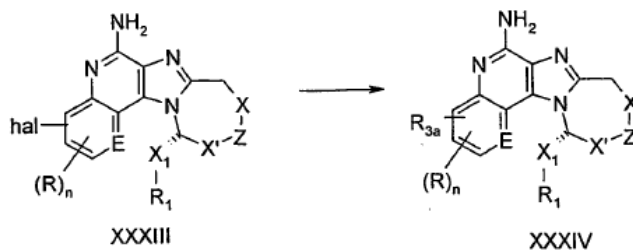


Para algunas realizaciones, los compuestos de la invención se preparan de acuerdo con el Esquema de reacción III, en donde R, R₁, X, X', X₁ y Z son como se definió anteriormente; E es como se definió anteriormente en el Esquema de reacción I; hal es bromo o yodo; n es 0 o 1; R_{3a} es -Z'-R_{4b}, -Z'-X''_a-R₄, -Z'-X''_b-Y'-R₄ o -Z'-X''_b-R₅; donde Z' es un enlace; X''_a es alqueniлено; X''_b es arileno, heteroarileno y alqueniлено interrumpido o terminado por arileno o heteroarileno; R_{4b} es arilo o heteroarilo donde los grupos arilo o heteroarilo pueden estar insustituídos o sustituidos como se definió en R₄ anteriormente; y R₄, R₅ e Y' son como se definió anteriormente. Los compuestos de la Fórmula XXXIII pueden prepararse por medio de los métodos que se muestran en el Esquema de reacción I o el Esquema de reacción II comenzando con un compuesto de Fórmula XV en donde n es diferente a 0 y uno de los grupos R presentes es hal.

En el Esquema de reacción III, una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina o 1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-6-amina de Fórmula XXXIII se acopla con un ácido borónico de Fórmula R_{3a}-B(OH)₂, un anhídrido del mismo o un éster de ácido borónico de Fórmula R_{3a}-B(O-alquilo)₂ para proporcionar una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina o 1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-6-amina de Fórmula XXXIV, que es un subgénero de las Fórmulas I, II y IIa. El acoplamiento de Suzuki se lleva a cabo combinando un compuesto de Fórmula XXXIII con un ácido borónico o un éster o anhídrido del mismo en presencia de acetato de paladio (II), trifenilfosfina y una base tal como carbonato de sodio en un disolvente adecuado tal como n-propanol o mezcla de disolventes tal como n-propanol/agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada (por ejemplo, 80°C-100°C o la temperatura de reflujo). Muchos ácidos borónicos de Fórmula R_{3a}-B(OH)₂, anhídridos del mismo y ésteres de ácido borónico de Fórmula R_{3a}-B(O-alquilo)₂ están disponibles en el mercado; otros pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. Ver, por ejemplo, Li, W. et al, *J. Org. Chem.*, 67, 5394-5397 (2002).

Otras reacciones de acoplamiento, tales como la reacción de Heck, el acoplamiento de Stille y el acoplamiento de Sonogashira, pueden usarse para preparar compuestos de Fórmula XXXIV. Asimismo, compuestos de Fórmula XXXIV, en donde R_{3a} es -Z'-X''_a-R₄, -Z'-X''_b-Y'-R₄ o -Z'-X''_b-R₅ en los cuales X''_b es alqueniлено interrumpido o terminado por arileno o heteroarileno, pueden someterse a reducción del grupo alqueniлено X''_a o X''_b. La reducción puede llevarse a cabo por hidrogenación usando un catalizador de hidrogenación heterogénea convencional tal como paladio sobre carbono. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente sobre un hidrogenador Parr en un disolvente adecuado tal como etanol, metanol o mezclas de los mismos.

Esquema de reacción III



Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción IV donde R, R₁, X, X', X₁, P y Hal son como se definió anteriormente; E es como se definió en el Esquema de reacción I; n es 0 o 1; R_{3b} es -R₄, -X''-R₄, -X''-Y'-R₄, -X''-Y'-X''-Y'-R₄ o -X'-R₅, donde R₄, X'', Y' y R₅ son como se definió anteriormente. En la etapa (1) del Esquema de reacción IV, una benciloxianilina o benciloxiaminopiridina de Fórmula XXXV se trata con el producto de condensación generado a partir de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) y trietil ortoformiato para proporcionar una imina de Fórmula XXXVI. La reacción se lleva a cabo convenientemente agregando una solución de un compuesto de Fórmula XXXV a una mezcla calentada de ácido de Meldrum y trietil ortoformiato y calentando la reacción a una temperatura elevada, tal como 45°C. Muchas anilinas y aminopiridinas de Fórmula XXXV están disponibles en el mercado; otras pueden prepararse por medio de métodos sintéticos conocidos. Por ejemplo, benciloxipiridinas de Fórmula XXXV pueden prepararse usando el método de Holladay et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 8, páginas 2797-2802, (1998).

En la etapa (2) del Esquema de reacción IV, una imina de Fórmula XXXVI se somete a termólisis y ciclización para proporcionar un compuesto de Fórmula XXXVII. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio tal como fluido de transferencia de calor DOWTHERM A en el rango de 200°C a 250°C.

En la etapa (3) del Esquema de reacción IV, un compuesto de Fórmula XXXVII es nitrado en condiciones de nitración convencional para proporcionar benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol de Fórmula XXXVIII. La reacción se lleva a cabo convenientemente agregando ácido nítrico al compuesto de Fórmula XXXVII en un disolvente adecuado tal como ácido propiónico y calentando la mezcla a una temperatura elevada, tal como 125°C.

En la etapa (4) del Esquema de reacción IV, un benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol o benciloxi-3-nitro[1,5]naftiridin-4-ol de Fórmula XXXVIII es clorado usando química de cloración convencional para proporcionar una benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina o benciloxi-4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina de Fórmula XXXIX. La reacción se lleva a cabo convenientemente tratando el compuesto de Fórmula XXXVIII con oxiclورو fosforoso en un disolvente adecuado tal como DMF. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, tal como 100°C, y el producto puede aislarse usando métodos convencionales.

En la etapa (5) del Esquema de reacción IV, una benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina o benciloxi-4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina de Fórmula XXXIX se trata con un amino alcohol de Fórmula XVI para proporcionar una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina o benciloxi-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina de Fórmula XL. La reacción se lleva a cabo convenientemente de acuerdo con los métodos descritos en la etapa (1) del Esquema de reacción I.

En las etapas (6) y (7) del Esquema de reacción IV, el grupo hidroxilo de una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina o benciloxi-3-nitro[1,5]naftiridin-4-amina de Fórmula XL se protege para proporcionar un compuesto de Fórmula XLI, que es reducido para proporcionar una benciloxiquinolona-3,4-diamina o benciloxi[1,5]naftiridina-3,4-diamina de Fórmula XLII. Las etapas (6) y (7) del Esquema de reacción IV pueden llevarse a cabo de acuerdo con los métodos descritos en las etapas (2) y (3) del Esquema de reacción I.

En las etapas (8) y (9) del Esquema de reacción IV, una benciloxiquinolona-3,4-diamina o benciloxi[1,5]naftiridina-3,4-diamina de Fórmula XLII es tratada con un equivalente de ácido carboxílico sustituido por halógeno para proporcionar benciloxi-1H-imidazo[4,5-c]quinolina o benciloxi-1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridina de Fórmula XLIII, que puede someterse a desprotección para proporcionar un compuesto de Fórmula XLIV o XLV. Las etapas (8) y (9) del

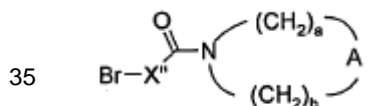
Esquema de reacción IV pueden llevarse a cabo de acuerdo con los métodos descritos en las etapas (4) y (5) del Esquema de reacción I.

5 Si una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina benciloxi sustituida de Fórmula XLIV se aísla de la etapa (9), en la etapa (10) del Esquema de reacción IV el compuesto de Fórmula XLIV se cicliza por medio de un desplazamiento intramolecular del halógeno en condiciones básicas para proporcionar un compuesto de Fórmula XLV. La reacción se lleva a cabo en las condiciones descritas en la etapa (6) del Esquema de reacción I.

10 En la etapa (11) del Esquema de reacción IV, el grupo bencilo de un benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XLV es escindido para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridinol de Fórmula XLVI. La escisión se lleva a cabo convenientemente en un hidrogenador Parr en condiciones de hidrólisis usando un catalizador heterogéneo adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo por hidrogenación de transferencia en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado. La hidrogenación por transferencia se lleva a cabo convenientemente agregando formato de amonio a una solución de un compuesto de Fórmula XLV en un disolvente adecuado tal como etanol en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo, la temperatura de reflujo del disolvente.

20 En la etapa (12) del Esquema de Reacción IV un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridinol de Fórmula XLVI se convierte en una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridina de Fórmula XLVII usando una síntesis de éter tipo Williamson. La reacción se realiza tratando un compuesto de Fórmula XLVI con un alquil haluro de Fórmula Haluro-R₄, Haluro-X''-Y'-R₄ o Haluro-X''-R₅ en presencia de una base. La reacción se lleva a cabo convenientemente combinando el alquil haluro con un compuesto de Fórmula XLVI en un disolvente tal como DMF en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo, 65°C o 85°C. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo tratando una solución de un compuesto de Fórmula XLVI en un disolvente tal como DMF con un hidruro de sodio y agregando luego un reactivo de Fórmula Haluro-R₄, Haluro-X''-Y'-R₄ o Haluro-X''-R₅.

30 Numerosos reactivos de las Fórmulas Haluro-R₄ y Haluro-X''-Y'-R₄ están disponibles en el mercado, por ejemplo, bencil bromuros y cloruros sustituidos, alquil o alrilalquilenil bromuros o cloruros sustituidos o insustituidos, fluorobencenos sustituidos, cetonas bromo-sustituidas, ésteres y heterociclos. Otros reactivos de las Fórmulas Haluro-R₄, Haluro-X''-Y'-R₄ y Haluro-X''-R₅ pueden prepararse usando métodos sintéticos convencionales; por ejemplo, puede tratarse haluro de ácido bromo-sustituido de Fórmula ClC(O)-X''-Br con una amina secundaria en un disolvente adecuado tal como diclorometano para proporcionar una variedad de amidas bromo-sustituidas de Fórmula Br-X''-C(O)-N(R₈)-R₄ o



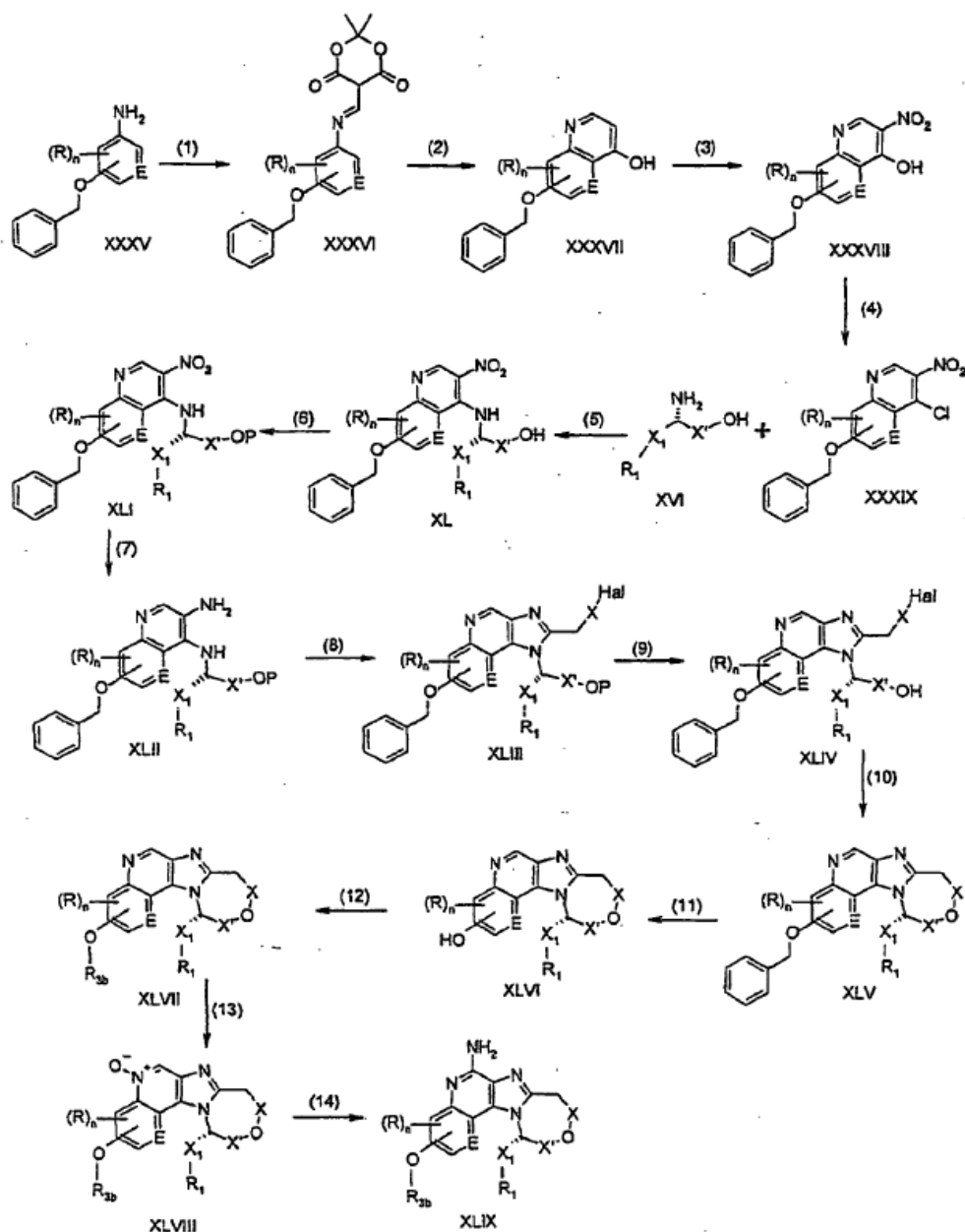
40 La reacción puede realizarse a una temperatura sub-ambiente tal como -25°C. Asimismo, los compuestos de Fórmula I-X''-N(R₈)-Boc se preparan fácilmente en dos etapas de amino alcoholes de Fórmula HO-X''-N(R₈)H protegiendo primero la amina con un grupo Boc y convirtiendo luego el grupo hidroxilo en un grupo yodo. Ambas reacciones pueden llevarse a cabo usando métodos convencionales. El compuesto de Fórmula XLVII en donde R_{3b} es -X''-Y'-R₄, en donde Y' es -N(R₈)-C(O)-O- y R₄ es *tert*-butilo así preparado puede convertirse en un compuesto en donde Y' es -N(R₈)-Q- y Q y R₄ son como se definió anteriormente usando uno de los métodos descritos en la etapa (5) del Esquema de reacción II.

45 La etapa (12) del Esquema de reacción IV puede llevarse a cabo alternativamente tratando un compuesto de Fórmula XLVI con un alcohol de Fórmula HO-X''-Y'-R₄, HO-X''-R₅ o HO-R₄ en condiciones de reacción de Mitsunobu. Numerosos alcoholes de estas fórmulas están disponibles en el mercado; por ejemplo, 1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2-ona, 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona y *tert*-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. Otros pueden prepararse usando métodos sintéticos convencionales. La reacción se lleva a cabo convenientemente agregando trifenilfosfina y un alcohol de Fórmula HO-X''-Y'-R₄, HO-X''-R₅ o HO-R₄ a una solución de un compuesto de Fórmula XLVI en un disolvente adecuado tal como THF y agregando entonces lentamente diisopropil azodicarboxilato o dietil azodicarboxilato. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura sub-ambiente tal como 0°C.

55 En las etapas (13) y (14) del Esquema de reacción IV, un compuesto éter-sustituido de Fórmula XLVII se oxida primero para obtener un 5*N*-óxido de Fórmula XLVIII, que luego se amina para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina o 1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-6-amina de Fórmula XLIX, un subgénero de las Fórmulas I, II y IIa. Las etapas (13) y (14) del Esquema de reacción IV pueden llevarse a cabo como se describe en las etapas (7) y (8) del Esquema de reacción I.

Los isómeros del compuesto de Fórmula XXXV o Fórmula XXXVII, en donde E es nitrógeno, también pueden sintetizarse y pueden usarse para preparar compuestos de la invención de acuerdo con los métodos del Esquema de reacción IV.

Esquema de reacción IV



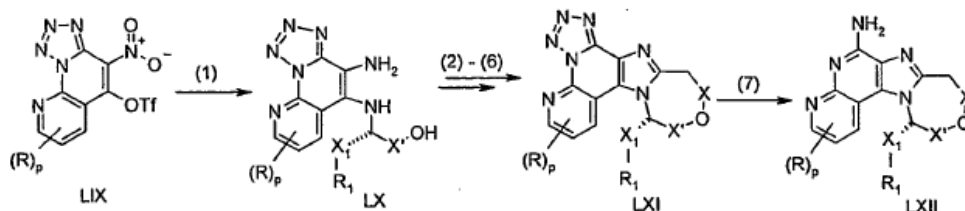
5

10

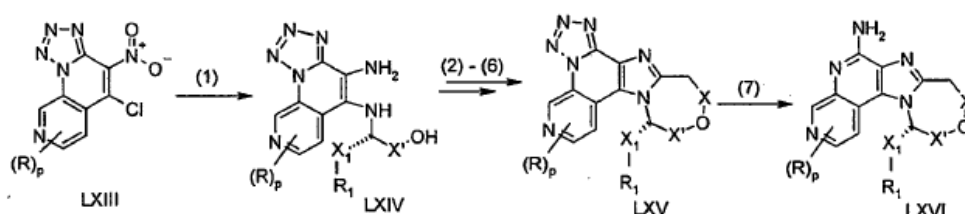
Para algunas realizaciones, las naptiridinas de la invención pueden prepararse a partir de compuestos de tetrazolo de las Fórmulas LIX y LXIII de acuerdo con los Esquemas de reacción VI y VII, en donde R_1 , R , X , X' , X_1 y p son como se definió anteriormente, y $-OTf$ es un grupo trifluorometanosulfonato. Los compuestos de las Fórmulas LIX y LXIII pueden prepararse por medio de vías sintéticas conocidas; ver, por ejemplo, la Pat. de los Estados Unidos No. 6.194.425 (Gerster et al.). Los compuestos de tetrazolo de las Fórmulas LIX y LXIII pueden tratarse cada uno con un amino alcohol de Fórmula XVI de acuerdo con el método de la etapa (1) del Esquema de reacción I para proporcionar los compuestos de las Fórmulas LX y LXIV, respectivamente. Una tetrazonaptiridina hidrox-sustituida de Fórmula LX o LXIV se convierte en un compuesto de Fórmula LXI o LXV de acuerdo con los métodos de las etapas (2) a (6) del Esquema de reacción I.

En la etapa (7) el del Esquema de reacción VI y VII, el grupo tetrazolo se elimina del compuesto de Fórmula LXI o LXV para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]naftiridin-6-amina de Fórmula LXII o Fórmula LXVI. La eliminación de un grupo tetrazolo puede llevarse a cabo en dos etapas: primero tratando el compuesto de Fórmula LXI o LXV con trifetilfosfina y luego hidrolizando el intermediario resultante. Pueden usarse las condiciones de reacción descritas en la Patente de los Estados Unidos No. 6.194.425 o los métodos descritos en la etapa (8) del Esquema de reacción V.

Esquema de reacción VI



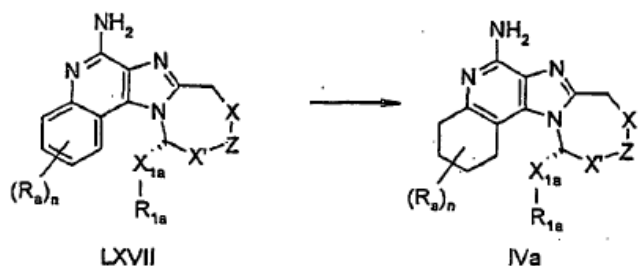
Esquema de reacción VII



Los compuestos de la invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción VIII, en donde X, X' y Z son como se definió anteriormente; n es un número entero de 0 a 4; R_a es alquilo, alcoxi, hidroxilo o -N(R₉)₂; y X_{1a} y R_{1a} son subconjuntos de X₁ y R₁ como se definió anteriormente que no incluyen los sustituyentes que un experto en la técnica reconocería como susceptibles a reducción en condiciones de hidrogenación de la reacción. Estos grupos susceptibles incluyen, por ejemplo, grupos alquenoilo, alquinilo y arilo y grupos que cuentan con sustituyentes de nitro. Los compuestos de la Fórmula LXVII pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema de reacción I o el Esquema de reacción II.

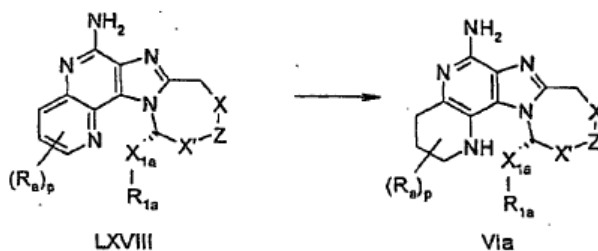
En el Esquema de reacción VIII, una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina de Fórmula LXVII se reduce a un tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina de Fórmula IVa, un subgénero de las Fórmulas I, II, IIa y IV. La reacción se lleva a cabo convenientemente en condiciones de hidrogenación heterogénea agregando óxido de platino (IV) a una solución del compuesto de Fórmula LXVII en ácido trifluoroacético y colocando la reacción bajo presión de hidrógeno. La reacción puede llevarse a cabo en un hidrogenador Parr a temperatura ambiente.

Esquema de reacción VIII



La reducción descrita en el Esquema de reacción VIII también puede usarse para preparar una tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-6-amina de Fórmula VIa, como se muestra en el Esquema de reacción IX, en donde X, X', Z, p, R_a, X_{1a} y R_{1a} son como se definió anteriormente. El producto de la Fórmula VIa es un subgénero de las Fórmulas I, II, IIa y VI.

Esquema de reacción IX



En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción XII, en donde R, X, Bn, E y n son como se definió anteriormente y



es un nitrógeno que contiene heterociclo.

5 En la etapa (1) del Esquema de reacción I, una 4-cloro-3-nitroquinolina o 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina de Fórmula XV es tratada con un amino alcohol de Fórmula LXXI para proporcionar un compuesto de Fórmula LXXII. La reacción puede llevarse a cabo como se describe en la etapa (1) del Esquema de reacción I.

En las etapas (2) a (8) del Esquema de reacción XI, un compuesto de Fórmula LXXII se convierte en un compuesto de Fórmula LXXIII usando los métodos descritos en las etapas (2) a (8) del Esquema de reacción I.

10 En la etapa (9) del Esquema de reacción XI, el grupo bencilo de un compuesto de Fórmula LXXIII se escinde para proporcionar un compuesto sustituido por hidroxilo de Fórmula LXXIV. La escisión puede llevarse a cabo en un hidrogenador Parr en condiciones de hidrólisis usando un catalizador heterogéneo adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como metanol.

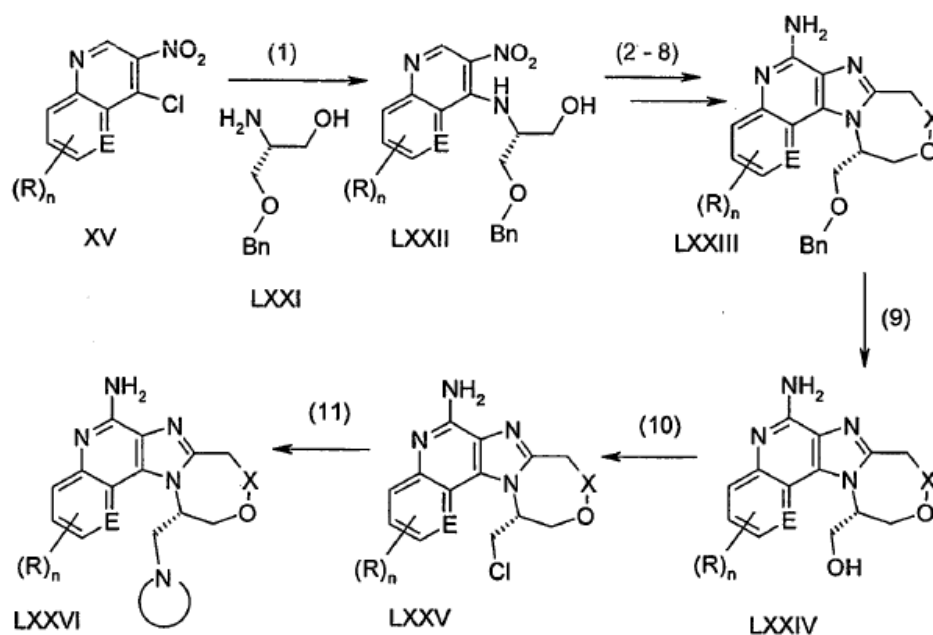
15 En la etapa (10) del Esquema de reacción XI, un compuesto sustituido por hidroxilo de Fórmula LXXIV es clorado para proporcionar un compuesto sustituido por cloro de Fórmula LXXV. La reacción puede llevarse a cabo combinando el compuesto de Fórmula LXXIV con cloruro de tionilo y calentando la mezcla a una temperatura elevada, por ejemplo, 70°C.

En la etapa (11) del Esquema de reacción XI, un compuesto sustituido por cloro de Fórmula LXXV se hace



20 reaccionar con un nitrógeno que contiene heterociclo de la Fórmula para proporcionar un compuesto de Fórmula LXXVI. La reacción puede llevarse a cabo calentando una mezcla del compuesto de Fórmula LXXV y el heterociclo en un recipiente de presión a una temperatura elevada, tal como 150°C. Ejemplos de heterociclos adecuados incluyen morfolina, tiomorfolina, 2,6-dimetilmorfolina, piperidina, 4-bencilpiperidina, 4-hidroxipiperidina, 4-(2-hidroxietil)piperidina, 4-(1-pirrolidinil)piperidina, (R)-3-pirrolidinol, 4-piperidinecarboxamida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y tiazolidina.

Esquema de reacción XI



En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción XII, en donde R, Bn, E, X y n son como se definió anteriormente y R_{1a} es fenilo que puede estar insustituido o sustituido como se describe para R₁ anteriormente.

5

En las etapas (1) a (5) del Esquema de reacción XII, un compuesto de Fórmula LXXII se convierte en un compuesto de Fórmula LXXVII usando los métodos descritos en las etapas (2) a (6) del Esquema de reacción I.

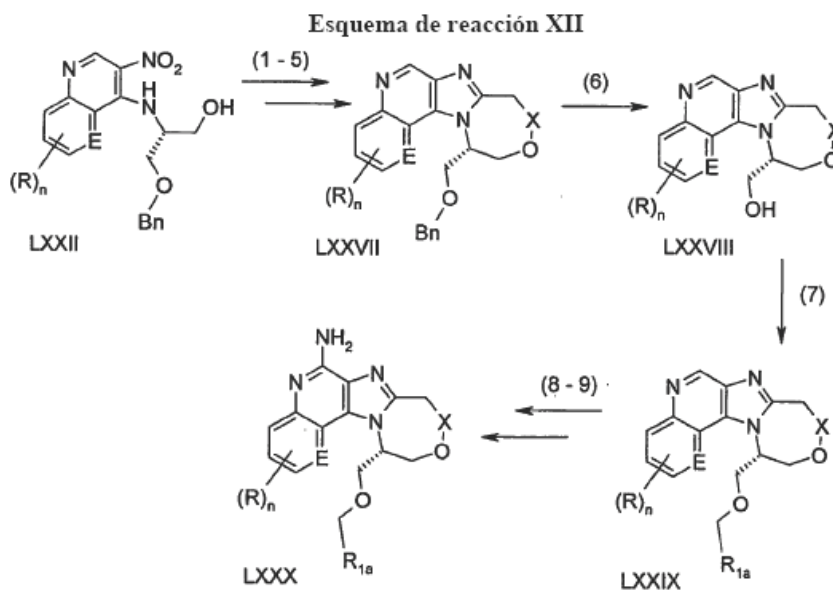
En la etapa (6) del Esquema de reacción XII, el grupo bencilo de un compuesto de Fórmula LXXVII se escinde para proporcionar un compuesto sustituido por hidroxilo de Fórmula LXXVIII. La escisión se lleva a cabo en usando el método descrito en la etapa (9) del Esquema de reacción XI.

10

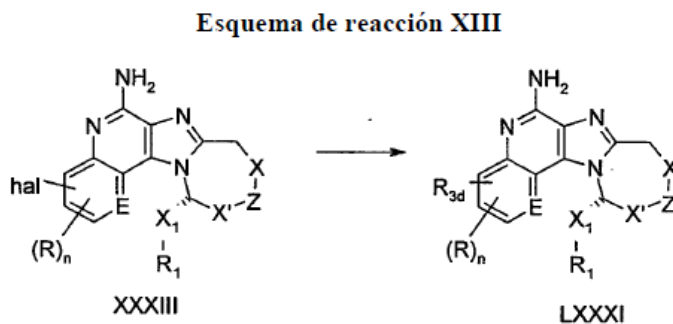
En la etapa (7) del Esquema de reacción XII, un compuesto sustituido por hidroxilo de Fórmula LXXVIII se hace reaccionar con un bencilo bromuro de la Fórmula R_{1a}-CH₂-Br para proporcionar un compuesto sustituido por benciloxi de Fórmula LXXIX. La reacción puede llevarse a cabo tratando una solución del compuesto de Fórmula LXXVIII en un disolvente adecuado, tal como THF, con hidruro de sodio, y agregando luego el bencilo bromuro. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a temperatura sub-ambiente, tal como 0°C.

15

En las etapas (8) y (9) del Esquema de reacción XII, un compuesto de Fórmula LXXIX se convierte en un compuesto sustituido por amino de Fórmula LXXX usando los métodos descritos en las etapas (7) y (8) respectivamente del Esquema de reacción I.

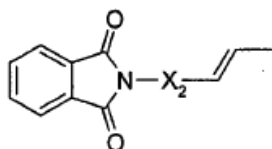


5 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción XIII, en donde R, R₁, X, X', X₁, Z, hal y n son como se definen anteriormente y en donde R^{3d} es -heterociclilo, -heterociclileno-R₄ o -heterociclileno-Y'-R₄, en donde R₄ e Y' son como se definió anteriormente y el heterociclilo o heterociclileno se une al anillo de quinolina o naftiridina a través de un átomo de nitrógeno. Los compuestos de Fórmula LXXXI pueden prepararse usando un acoplamiento mediado por paladio, que se lleva a cabo combinando un compuesto de la Fórmula XXXIII y el compuesto de heterociclilo que contiene nitrógeno en presencia de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, *tert*-butóxido de sodio y un disolvente adecuado tal como tolueno. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, tal como 80°C.



10 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de reacción XIV, en donde hal, R₁, R₄, X, X', X₁, Y y Z son como se definió anteriormente y X₂ es un enlace o alqueno C₁₋₄.

15 En la etapa (1) del Esquema de reacción XIV, un compuesto de Fórmula LXXXII se somete a reacción de acoplamiento de Heck con una ftalimida sustituida por alqueno de la Fórmula



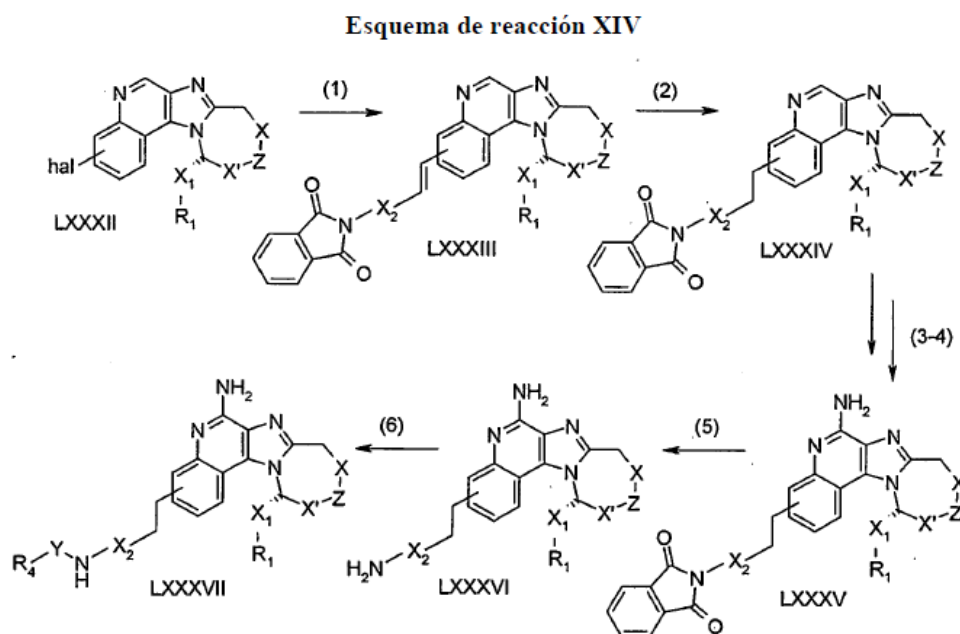
20 que está disponible comercialmente o puede prepararse usando métodos sintéticos conocidos. La reacción puede llevarse a cabo combinando un compuesto de Fórmula LXXXII y la ftalimida sustituida por alqueno en presencia de acetato de paladio (II), trifenilfosfina o tri-*orto*-tolilfosfina, y una base tal como trietilamina o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, tolueno o DMF. La reacción puede llevarse a una temperatura elevada, tal como 85°C a 125°C en una atmósfera inerte.

En la etapa (2) del Esquema de reacción XIV, el grupo alquenileno se reduce para proporcionar un compuesto de Fórmula LXXXIV. La reducción puede llevarse a cabo como se describe en la etapa (3) del Esquema de reacción I.

En las etapas (3) y (4) del Esquema de reacción XIV, un compuesto de Fórmula LXXXIV se oxida y luego se amina usando los métodos descritos en las etapas (7) y (8) respectivamente del Esquema de reacción I para proporcionar un compuesto de Fórmula LXXXV.

En la etapa (5) del Esquema de reacción XIV, el grupo de ftalimida se elimina de un compuesto de Fórmula LXXXV para proporcionar un compuesto sustituido por aminoalquilo de Fórmula LXXXVI. La reacción puede llevarse a cabo agregando hidrazina o hidrato de hidrazina a una solución o suspensión de un compuesto de Fórmula LXXXV en un disolvente adecuado tal como etanol. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente.

En la etapa (6) del Esquema de reacción XIV, un compuesto sustituido de aminoalquilo de Fórmula LXXXVI se convierte en un compuesto de Fórmula LXXXVII usando los métodos descritos en la etapa (5) del Esquema de reacción II.



Los compuestos de la invención también pueden prepararse usando variaciones de las vías sintéticas que se muestran en el Esquema de reacción I a XIV que serían evidentes para un experto en la técnica. Por ejemplo, la vía sintética en el Esquema de reacción IV o el Esquema de reacción V para la preparación de compuestos en donde Z es -O- puede usarse para preparar compuestos en los que Z es -N-Y-R₂- usando una diamina protegida por Boc de Fórmula XXV en lugar del amino alcohol de Fórmula XVI. Además, el enantiómero de los productos que se muestran en los Esquemas de reacción I a IX o mezclas racémicas pueden prepararse usando enantiómeros de los compuestos de las Fórmulas XVI o XXV o reactivos racémicos. Los compuestos de la invención también pueden prepararse usando las vías sintéticas descritas en los EJEMPLOS a continuación.

Los profármacos pueden prepararse en una variedad de formas. Por ejemplo, un compuesto con un sustituyente hidroxilo puede convertirse en un éster, un éter, un carbonato o un carbamato. Para compuestos que contienen un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco por medio del reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoil C₁₋₆ oximetilo, 1-(alcanoil C₁₋₆ oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil C₁₋₆ oxi)etilo, alcocarbonil C₁₋₆ oximetilo, N-(alcocarbonil C₁₋₆)aminometilo, succinilo, alcanoil C₁₋₆, α-amino alcanoil C₁₋₄, arilacilo, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O- alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆ carbonilo, alquil C₁₋₆ carbamoilo y α-aminoacilo o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente de los D y L-aminoácidos racémicos. Para compuestos que contienen un grupo funcional alcohol, profármacos particularmente útiles son ésteres hechos de ácidos carboxílicos que contienen uno a seis átomos de carbono, ésteres de ácido benzoico insustituido o sustituido o ésteres hechos de L-aminoácidos naturales.

Los profármacos también pueden hacerse de un compuesto que contiene un grupo amino por conversión del grupo amino en un grupo funcional tal como una amida, carbamato, urea, amidina u otro grupo hidrolizable usando métodos convencionales. Un profármaco de este tipo puede realizarse por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en un grupo amino, particularmente el grupo amino en la posición 4, por un grupo tal como -C(O)-R", α-aminoacilo, α-aminoacil-α-aminoacilo, -C(O)-O-R", -C(O)-N(R'')-R", -C(=NY₂)-R", -CH(OH)-C(O)-OY₂, -CH(O-Alquilo C₁₋₄)Y₀, -

CH₂Y₁ o -CH(CH₃)Y₁; en donde R" y R'" son cada uno independientemente alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇ o bencilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo, aril alquilenilo C₁₋₄, heteroaril alquilenilo C₁₋₄, halo alquilenilo C₁₋₄, halo alcoxi C₁₋₄, -O-C(O)-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)-NH₂, -NH₂, y -S(O)₂-NH₂; con la condición de que R'" pueden ser hidrógeno; cada grupo α-aminoácido se selecciona independientemente de D o L-aminoácidos racémicos; Y₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo; Y₀ es alquilo C₁₋₆, carboxi alquilenilo C₁₋₆, amino alquilenilo C₁₋₄, mono-N-alquilamino C₁₋₆ alquilenilo C₁₋₄ o di-N,N-alquil C₁₋₆ amino alquilenilo C₁₋₄ e Y₁ es mono-N-alquil C₁₋₆ amino, di-N,N-alquil C₁₋₆ amino, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, o 4-alquil C₁₋₄ piperazin-1-ilo. Para compuestos que contienen un grupo funcional amina, profármacos particularmente útiles son amidas derivadas de ácidos carboxílicos que contienen uno a diez átomos de carbono, amidas derivadas de aminoácidos y carbamatos que contienen uno a diez átomos de carbono.

Composiciones farmacéuticas y actividad biológica

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal descritos anteriormente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Las expresiones "una cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" significan una cantidad del compuesto o sal suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, tal como inducción de citoquina, inmunomodulación, actividad antitumoral y/o actividad antiviral. La cantidad exacta del compuesto o sal usados en una composición farmacéutica de la invención variará de acuerdo con factores conocidos por los expertos en la técnica, tales como la naturaleza física y química del compuesto o sal, la naturaleza del portador y el régimen de dosificación pretendido.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención contendrán suficiente ingrediente activo o profármaco para proporcionar una dosis de aproximadamente 100 nanogramos por kilogramo (ng/kg) a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo (mg/kg), preferiblemente aproximadamente 10 microgramos por kilogramo (µg/kg) a aproximadamente 5 mg/kg, del compuesto o sal al sujeto.

En otras realizaciones, las composiciones de la invención contendrán ingrediente activo o profármaco para proporcionar una dosis de, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/m² a aproximadamente 5,0 mg/m², computada de acuerdo con el método de Dubois, en el cual el área de superficie corporal de un sujeto (m²) se computa usando el peso corporal del sujeto: $m^2 = (p \text{ kg}^{0,425} \times \text{altura cm}^{0,725}) \times 0,007184$, aunque en algunas realizaciones los métodos pueden realizarse administrando un compuesto o sal o composición en una dosis fuera de este rango. En algunas de estas realizaciones, el método incluye administrar suficiente compuesto para proporcionar una dosis de aproximadamente 0,1 mg/m² a aproximadamente 2,0 mg/m² al sujeto, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,4 mg/m² a aproximadamente 1,2 mg/m².

Puede usarse una variedad de formas de dosificación, tal como comprimidos, grageas, cápsulas, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, ungüentos, formulaciones en aerosol, parches transdérmicos, parches transmucosa y similares. Estas formas de dosificación pueden prepararse con portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables usando métodos convencionales, que incluyen generalmente la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador.

Los compuestos o sales de la invención pueden administrarse como el agente terapéutico único en el régimen del tratamiento o los compuestos o sales descritos en la presente pueden administrarse combinados entre sí o con otros agentes activos, incluyendo modificadores de la respuesta inmune, antivirales, antibióticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, oligonucleótidos, etc.

Se ha demostrado que los compuestos o sales de la invención inducen, y ciertos compuestos o sales de la invención pueden inhibir, la producción de ciertas citoquinas en experimentos realizados de acuerdo con las pruebas establecidas a continuación. Estos resultados indican que los compuestos o sales o composiciones son útiles para modular la respuesta inmune de diferentes modos, haciéndolos útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos.

Las citoquinas cuya producción puede inducirse por la administración de compuestos o sales de la invención, particularmente compuestos o sales de las Fórmulas IIa, III, IV, V y VI generalmente incluyen interferón-α (IFN-α) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), así como ciertas interleuquinas (IL). Las citoquinas cuya biosíntesis puede inducirse mediante compuestos o sales de la invención incluyen IFN-α, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10 y IL-12 y una variedad de otras citoquinas. Entre otros efectos, estas y otras citoquinas pueden inhibir la producción de virus y el crecimiento de células tumorales, haciendo que los compuestos o sales sean útiles en el tratamiento de enfermedades virales y enfermedades neoplásicas. Por consiguiente, la invención proporciona un método para inducir la biosíntesis de citoquinas en un animal que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal de la invención al animal. El animal al cual el compuesto o sal se administra para la inducción de la biosíntesis de citoquinas puede tener una enfermedad como se describe más adelante, por ejemplo una enfermedad viral o una

enfermedad neoplásica, y la administración del compuesto o la sal puede proporcionar un tratamiento terapéutico. De forma alternativa, el compuesto o sal puede administrarse al animal antes de contraer la enfermedad de modo que la administración del compuesto o sal pueda proporcionar un tratamiento profiláctico.

5 Además de la capacidad de inducir la producción de citoquinas, los compuestos o sales descritos en la presente pueden afectar otros aspectos de la respuesta inmune innata. Por ejemplo, la actividad celular destructora natural puede estimularse, un efecto que puede deberse a la inducción de citoquinas. Los compuestos o sales también pueden activar macrófagos, que a su vez estimulan la secreción de óxido nítrico y la producción de citoquinas adicionales. Además, los compuestos o sales pueden causar la proliferación y diferenciación de linfocitos B.

10 Los compuestos o sales descritos en la presente también pueden tener un efecto en la respuesta inmunoadquirida. Por ejemplo, la producción de citoquina IFN- γ tipo 1 auxiliar T (TH1) puede inducirse indirectamente y la producción de las citoquinas auxiliares tipo 2 auxiliares T (TH2) IL-4, IL-5 y IL-13 pueden inhibirse tras la administración de los compuestos o sales.

15 Otras citoquinas cuya producción puede inhibirse mediante la administración de compuestos o sales de la invención, particularmente compuestos o sales de las Fórmulas IIa, III, IV, V y VI, en donde Z es -N(-Y-R₂)-, incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Entre otros efectos, la inhibición de la producción de TNF- α puede proporcionar profilaxis o tratamiento terapéutico de enfermedades mediadas por TNF- α en animales, haciendo que los compuestos o la sal sean útiles en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades autoinmunes. Por consiguiente, la invención proporciona un método para inducir la biosíntesis de citoquinas en un animal que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal de la invención al animal. El animal al cual el compuesto o sal o composición se administra para la inhibición de la biosíntesis de TNF- α puede tener una enfermedad como se describe más abajo, por ejemplo una enfermedad autoinmune, y la administración del compuesto o la sal puede proporcionar el tratamiento terapéutico. De forma alternativa, el compuesto o sal puede administrarse al animal antes de contraer la enfermedad de modo que la administración del compuesto o sal pueda proporcionar un tratamiento profiláctico.

25 Para la profilaxis o el tratamiento terapéutico de una enfermedad, y para provocar la inmunidad innata o adquirida, el compuesto o sal o composición puede administrarse solo o en combinación con uno o más componentes activos como, por ejemplo, un adyuvante de vacuna. Cuando se administra con otros componentes, el compuesto o sal o composición y otro componente o componentes pueden administrarse por separado; juntos pero independientemente, tal como en una solución; o juntos y asociados entre sí tal como (a) enlazados covalentemente o (b) no asociados covalentemente, por ejemplo, en una suspensión coloidal.

Las afecciones para las cuales los compuestos o sales o composiciones identificados en la presente pueden usarse como tratamientos incluyen, a modo no taxativo:

35 (a) enfermedades virales tales como, por ejemplo, enfermedades que resultan de la infección por un adenovirus, un virus del herpes (por ejemplo, VHS-I, HVS-II, CMV o VZV), un poxvirus (por ejemplo, un ortopoxvirus tal como variola o vaccinia, o molusco contagioso), un picornavirus (por ejemplo, rinovirus o enterovirus), un ortomixovirus (por ejemplo, influenzavirus), un paramixovirus (por ejemplo, parainfluenzavirus, virus de paperas, virus del sarampión y virus sincitial respiratorio (RSV)), un coronavirus (por ejemplo, SARS), un papovavirus (por ejemplo, papilomavirus, tales como los que causan verrugas genitales, verrugas comunes o verrugas plantares), un hepadnavirus (por ejemplo, virus de la hepatitis B), un flavivirus (por ejemplo, virus de la hepatitis C o virus del dengue) o un retrovirus (por ejemplo un lentivirus tal como HIV);

40 (b) enfermedades bacterianas tales como, por ejemplo, enfermedades que resultan de la infección por bacterias, por ejemplo, del género Escherichia, Enterobacter, Salmonella, Staphylococcus, Shigella, Listeria, Aerobacter, Helicobacter, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Streptococcus, Chlamydia, Mycoplasma, Pneumococcus, Neisseria, Clostridium, Bacillus, Corynebacterium, Mycobacterium, Campylobacter, Vibrio, Serratia, Providencia, Chromobacterium, Brucella, Yersinia, Haemophilus o Bordetella;

(c) otras enfermedades infecciosas, tales como clamidia, enfermedades fúngicas que incluyen, a modo no taxativo, candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica o enfermedades parasitarias que incluyen, a modo no taxativo, malaria, neumonía por pneumocystis carinii, leishmaniasis, criptosporidiosis, toxoplasmosis e infección por tripanosoma;

50 (d) enfermedades neoplásicas, tales como neoplasias intraepiteliales, displasia cervical, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, sarcoma de Kaposi, melanoma, leucemias que incluyen, a modo no taxativo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T, linfoma de células B y leucemia de células pilosas y otros cánceres;

(e) enfermedades mediadas por TH2, atópicas, tales como dermatitis atópica o eczema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica y síndrome de Ommen;

(f) ciertas enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, trombocitemia esencial, esclerosis múltiple, lupus discoide, alopecia areata; y

5 (g) enfermedades asociadas con la reparación de heridas tales como, por ejemplo, inhibición de formación de queloides y otros tipos de cicatriz (por ejemplo, mejora de la sanación de heridas, incluyendo heridas crónicas).

Adicionalmente, un compuesto o sal identificados en la presente puede ser útil como un adyuvante de vacuna para usar junto con cualquier material que alcanza una respuesta inmune humoral y/o mediada por células, tal como, por ejemplo, inmunógenos virales, bacterianos o parasitarios vivos; inmunógenos virales, derivados de tumor, 10 protozoarios, derivados de organismos, fúngicos o bacterianos inactivados; toxoides; toxinas; auto-antígenos; polisacáridos; proteínas; glicoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de AND; vacunas autólogas; proteínas recombinantes y similares, para usar con relación a, por ejemplo, BCG, cólera, peste, fiebre tifoidea, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, influenza A, influenza B, parainfluenza, polio, rabia, sarampión, paperas, rubéola, fiebre amarilla, tétanos, difteria, influenza hemofílica b, tuberculosis, vacunas meningocócicas y neumocócicas, adenovirus, 15 VIH, varicela, citomegalovirus, dengue, leucemia felina, gripe aviaria, VHS-1 y HVS-2, cólera porcino, encefalitis japonesa, virus sincitial respiratorio, rotavirus, virus del papiloma, fiebre amarilla y enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos o sales identificados en la presente pueden ser particularmente útiles en individuos que tienen una función inmune comprometida. Por ejemplo, los compuestos o sales pueden usarse para tratar las infecciones oportunistas y tumores que ocurren luego de la supresión de la inmunidad mediada por células en, por ejemplo, 20 pacientes con trasplantes, pacientes con cáncer y pacientes con VIH.

Por lo tanto, una o más de las enfermedades o tipos de enfermedades anteriores, por ejemplo, una enfermedad viral o una enfermedad neoplásica, pueden tratarse en un animal que lo necesita (que tiene la enfermedad) administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la invención al animal.

Un animal también puede vacunarse administrando una cantidad efectiva de un compuesto o una sal descritos en la presente, como un adyuvante de vacuna. En una realización, se proporciona un método para vacunar un animal que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal descritos en la presente al animal como un 25 adyuvante de vacuna.

Una cantidad de un compuesto o sal efectiva para inducir o inhibir la biosíntesis de citoquinas es una cantidad suficiente para hacer que uno o más tipos celulares, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y células B, produzcan una cantidad de una o más citoquinas tales como, por ejemplo, IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 y IL-12 30 que se aumenta (induce) o se reduce (inhibe) con respecto a un nivel de fondo de dichas citoquinas. La cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. En otras realizaciones, se espera que la cantidad sea una dosis de, por ejemplo, 35 aproximadamente 0,01 mg/m² a aproximadamente 5,0 mg/m² (computados de acuerdo con el método de Dubois como se describió anteriormente), si bien en algunas realizaciones la inducción o inhibición de la biosíntesis de citoquinas puede realizarse administrando un compuesto o sal en una dosis fuera de este rango. En algunas de estas realizaciones, el método incluye administrar suficiente compuesto o sal o composición para proporcionar una dosis de aproximadamente 0,1 mg/m² a aproximadamente 2,0 mg/m² al sujeto, por ejemplo, una dosis de 40 aproximadamente 0,4 mg/m² a aproximadamente 1,2 mg/m².

La invención también proporciona un método para tratar una infección viral en un animal y un método para tratar una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal de la invención al animal. Una cantidad efectiva para tratar o inhibir una infección viral es una cantidad que causará una 45 reducción en una o más de las manifestaciones de la infección viral, tal como lesiones virales, carga viral, tasa de producción de virus y mortalidad en comparación con animales control sin tratar. La cantidad precisa que es efectiva para dicho tratamiento variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad de un compuesto o sal efectiva para tratar una afección neoplásica es una cantidad que causará una reducción en el tamaño del tumor o en el número de focos del tumor. Nuevamente, la 50 cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. En otras realizaciones, se espera que la cantidad sea una dosis de, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/m² a aproximadamente 5,0 mg/m² (computados de acuerdo con el método de Dubois como se describió anteriormente), si bien en algunas realizaciones puede realizarse cualquiera de estos métodos 55 administrando un compuesto o sal en una dosis fuera de este rango. En algunas de estas realizaciones, el método incluye administrar suficiente compuesto o sal para proporcionar una dosis de aproximadamente 0,1 mg/m² a

aproximadamente 2,0 mg/m² al sujeto, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,4 mg/m² a aproximadamente 1,2 mg/m².

Además de las formulaciones y usos descritos específicamente en la presente, otras formulaciones, usos y dispositivos de administración adecuados para los compuestos de la presente invención se describen en, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales Nos. WO 03/077944 y WO 02/036592, Pat. de Estados Unidos No. 6.245.776, y la Publicación de Estados Unidos Nos. 2003/0139364, 2003/185835, 2004/0258698, 2004/0265351, 2004/076633 y 2005/0009858.

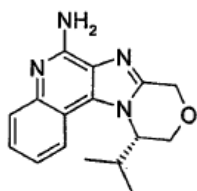
Los objetos y las ventajas de esta invención se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, pero no debe interpretarse que los materiales y cantidades particulares de los mismos, así como otras condiciones y detalles, limitan indebidamente esta invención.

EJEMPLOS

Para los ejemplos 1, 5, 6, 9, 10, 11, 13 y 23 el enantiómero del compuesto se preparó en un experimento separado; ver los ejemplos 25 a 32. Se preparó una mezcla de los dos enantiómeros y se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase estacionaria quiral usando una columna Chiralcel OD-RH, 0,46 mm x 15 cm, eluyendo con 30% de metanol en pentano/metanol/trietilamina 90:10:0,2 (v/v/v) a una tasa de flujo de 1,0 mL/min. Cada uno de estos ejemplos se analizó en comparación con la mezcla de los dos enantiómeros y la relación que favorece el enantiómero mostrado fue mayor que 99:1.

Ejemplo 1

(11S)-11-Isopropil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



Parte A

Una suspensión de 3-cloro-4-nitroquinolina (4,16 g, 20,0 mmol) en 200 mL de CH₂Cl₂ se trató con trietilamina (5,56 mL, 40,0 mmol) bajo una atmósfera de N₂. Luego se agregó (2S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (2,06 g, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se volvió rápidamente amarilla y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. El sólido resultante se dividió entre 100 mL de H₂O y 100 mL CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (2S)-3-metil-2-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]butan-1-ol (3,97 g) como un sólido amarillo.

Parte B

Se disolvió (2S)-3-metil-2-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]butan-1-ol (3,97 g, 14,4 mmol) en 15 mL de piridina seca y se trató con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,40 g, 15,9 mmol) y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (176 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ y se calentó a 56°C. Luego de 2 días, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se dividió entre 100 mL de H₂O y 100 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 20% acetato de etilo/hexanos) proporcionó *N*-[(1S)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-metilpropil]-3-nitroquinolin-4-amina (5,46 g) como un jarabe amarillo.

Parte C

Se disolvió *N*-[(1S)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-metilpropil]-3-nitroquinolin-4-amina (5,46 g, 14,0 mmol) en 50 mL de tolueno y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó platino sobre carbono (5%, 1,0 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 48 PSI (3,3 x 10⁵ Pa). Luego de 5 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con tolueno y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*^t-[(1S)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-metilpropil]quinolina-3,4-diamina (5,05 g) como una espuma marrón.

Parte D

Se disolvió N^4 -[1*S*]-1-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilpropil] quinolina-3,4-diamina (5,05 g, 14,0 mmol) en 140 mL de 1,2-dicloroetano seco y la solución se agitó bajo N_2 . Luego se agregó etil 2-cloroetanimidato clorhidrato (3,33 g, 21,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C. Luego de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se enfrió y se trató con 70 mL de $CHCl_3$ y 100 mL de solución de bicarbonato de sodio saturada ($NaHCO_3$). Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H_2O y salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO_2 , 33%-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1-[1*S*]-1-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilpropil]-2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]-quinolina (4,85 g) como un sólido amarillo apagado.

10 Parte E

Se disolvió 1-[1*S*]-1-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilpropil]-2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (4,85 g, 11,6 mmol) en 110 mL de tetrahidrofurano (THF) y la solución se enfrió hasta -78°C bajo N_2 . Se agregó una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (12,8 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se trató con 50 mL de solución de bicarbonato de sodio saturada y 100 mL de $CHCl_3$. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H_2O (50 mL) y salmuera (4 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. El jarabe se concentró a partir de tolueno (3 x) para proporcionar una espuma amarilla pálida. Este material se disolvió en 100 mL de THF anhidro y la solución se enfrió a 0°C y se agitó bajo N_2 . Luego se agregó *tert*-butóxido de potasio y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. El THF luego se retiró a presión reducida y el material resultante se dividió entre 100 mL de $CHCl_3$ y 100 mL de solución de bicarbonato de sodio saturada. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H_2O y salmuera. La porción orgánica se secó luego sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma marrón. La cromatografía (SiO_2 , 0%-50% 80:18:2 $CHCl_3$ /metanol/ NH_4OH (CMA) concentrado en $CHCl_3$) proporcionó (1*S*)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,13 g) como un sólido amarillo claro.

Parte F

Se disolvió (1*S*)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,13 g, 4,23 mmol) en 40 mL de CH_2Cl_2 y se trató con ácido 3-cloroperoxibenzoico (MCPBA) (1,13 g, 77% máx.). Luego de agitar durante 75 minutos, la reacción se trató con 20 mL de solución de Na_2CO_3 al 2% y las capas se separaron. La capa acuosa luego se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 mL de salmuera. La porción orgánica luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-óxido de (1*S*)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,20 g) como un sólido blancuzco crujiente.

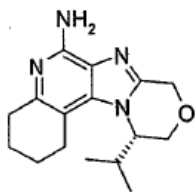
Parte G

Se disolvió 5-óxido de (1*S*)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,20 g, 4,23 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2 y se trató con 5 mL de solución concentrada de hidróxido de amonio. La mezcla se agitó rápidamente y luego se agregó cuidadosamente cloruro de *p*-toluensulfonilo (849 mg, 4,45 mmol). La agitación rápida se continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con 25 mL de CH_2Cl_2 y 25 mL de H_2O . Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con solución de 2% Na_2CO_3 , (3 x 25 mL), H_2O y salmuera. La porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO_2 , 5-25% CMA/ $CHCl_3$) proporcionó un polvo blancuzco. La cristalización a partir de acetato de etilo proporcionó (1*S*)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]-quinolin-6-amina (479 mg) como cristales ámbar, mp 249,0-250,0°C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (t, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,52 (ddd, $J=1,2, 7,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,32 (ddd, $J=1,0, 7,2, 8,0$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,17 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J=3,8$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J=3,3, 12,5$ Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,22 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 151,3, 146,0, 144,8, 132,5, 127,3, 127,2, 122,3, 119,9, 115,6, 65,0, 63,8, 58,9, 31,4, 29,7, 19,4, 17,2; MS m/z 283 (M+H) $^+$. Anal. calc. para $C_{16}H_{18}N_4O$: C, 68,06; H, 6,43; N, 19,84. Encontrado: C, 67,85; H, 6,65; N, 20,01.

Ejemplo 2

50 (1*S*)-11-Isopropil-2,3,4,8,10,11-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina

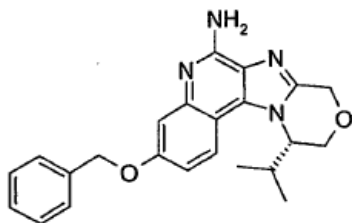


Se disolvió (11S)-11-isopropil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (320 mg, 1,13 mmol) en 3 mL de ácido trifluoroacético y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó óxido de platino (250 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa). Luego de 20 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con una mezcla de isopropanol y CH₂Cl₂ y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un jarabe. El residuo se dividió entre H₂O y CHCl₃. La porción acuosa se hizo básica mediante la adición de solución de 10% de NaOH hasta pH>12. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó sucesivamente con 10% de NaOH (2x), H₂O y salmuera. La porción orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma tostada. La cristalización a partir de acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (215 mg) como cristales ámbar claros, pf 158,0-160,0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,07 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,35 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,30 (t, J=4,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J=2,5, 12,5 Hz, 1H), 2,95-2,80 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,00-1,71 (m, 4H), 1,09 (d, J=7,1 Hz, 3H), 0,85 (d, J=7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149,2, 147,8, 146,4, 138,3, 125,6, 107,6, 65,2, 64,4, 58,9, 33,9, 32,9, 24,4, 23,4, 23,3, 19,6, 17,8; MS m/z 287 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₆H₂₂N₄O•0,28 H₂O: C, 65,94; H, 7,80; N, 19,23. Encontrado: C, 66,25; H, 7,92; N, 19,47.

Ejemplo 3

(11S)-3-(Benciloxi)-11-isopropil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



Parte A

Se calentó una mezcla de trietil ortoformiato (92 mL, 0,55 mol) y 2,2-dimetil-[1,3]-dioxan-4,6-diona (75,3 g, 0,522 mol) (ácido de Meldrum) a 55°C durante 90 minutos y luego se enfrió hasta 45°C. Una solución de 3-benciloxianilina (100,2 g, 0,5029 mol) en metanol (200 mL) se agregó lentamente a la reacción durante un período de 45 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 50°C. La reacción luego se calentó a 45°C durante una hora, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 1°C y el producto se aisló mediante filtración y se lavó con etanol frío (~400 mL) hasta que el filtrado quedó incoloro. Se aisló 5-[(3-benciloxi)fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (170,65 g) como un sólido tostado pulverulento.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,21 (d, J=14,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J=14,2 Hz, 1H), 7,49-7,30 (m, 7H), 7,12 (dd, J=8,1, 1,96 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 1,68 (s, 6H),

Parte B

Una mezcla de 5-[(3-benciloxi)fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (170,65 g, 0,483 mol) y fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (800 mL) se calentó hasta 100°C y luego se agregó lentamente a un matraz que contenía fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (1,3 L, calentado a 210°C) durante un período de 40 minutos. Durante la adición, la temperatura de reacción no se dejó caer por debajo de 207°C. Tras la adición, la reacción se agitó a 210°C durante una hora y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se formó un precipitado que se aisló mediante filtración, se lavó con dietil éter (1,7 L) y acetona (0,5 L) y se secó en un horno para proporcionar 76,5 g de 7-benciloxiquinolin-4-ol como un polvo tostado.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,53 (s, 1H), 7,99 (dd, J=2,4, 7,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (dd, J=2,5, 7,4 Hz, 1H), 5,93 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H).

Parte C

Una mezcla de 7-benciloxiquinolin-4-ol (71,47 g, 0,2844 mol) y ácido propiónico (700 mL) se calentó hasta 125°C con agitación vigorosa. Se agregó ácido nítrico (23,11 mL de 16 M) durante un período de 30 minutos mientras que se mantuvo la temperatura de reacción entre 121°C y 125°C. Luego de la adición, la reacción se agitó a 125°C durante 1 hora y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó en un horno durante 1,5 días para proporcionar 69,13 g de 7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol como un polvo grisáceo.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,77 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,17 (dd, $J=3,3, 6,3$ Hz, 1H), 7,51-7,33 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 2H), 5,25 (s, 2H).

10 Parte D

Se enfrió *N,N*-dimetilformamida (DMF) (100 mL) hasta 0°C y se agregó por goteo oxiclورو de fósforo (27,5 mL, 0,295 mol). La solución resultante se agitó durante 25 minutos y luego se agregó por goteo a una mezcla de 7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol (72,87 g, 0,2459 mol) en DMF (400 mL). Tras la adición, la reacción se calentó a 100°C durante 5 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada con agitación. Se formó un precipitado tostado que se aisló mediante filtración y se disolvió en diclorometano. La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 72,9 g de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina como un sólido marrón claro.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,34 (s, 1H), 8,36 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=2,4, 9,3$ Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 3H), 5,40 (s, 2H).

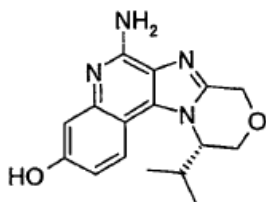
20 Parte E

El compuesto del título se preparó a partir de 7-benciloxi-3-cloro-4-nitroquinolina y (2*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con la modificación de que las Partes F y G se llevaron a cabo en CHCl_3 como disolvente. La cromatografía (SiO_2 , 0-20% CMA/ CHCl_3) proporcionó un polvo blancuzco. El polvo blanco se suspendió en 10 mL de CHCl_3 y se filtró para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 y metanol y luego se concentró y el sólido resultante se secó bajo vacío a 65°C para proporcionar (1*S*)-3-(benciloxi)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]-imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina como un sólido blanco, pf 227-229°C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=8,9, 2,6$ Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,04 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,40 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J=12,6, 3,3$ Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,12 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 157,5, 152,6, 146,8, 145,6, 137,7, 132,3, 128,8, 128,1, 127,9, 125,5, 121,8, 112,3, 109,4, 109,0, 69,5, 64,5, 63,7, 57,8, 31,3, 19,2, 17,4; MS (ESI) m/z 389 (M+H) $^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 71,11; H, 6,23; N, 14,42. Encontrado: C, 70,83; H, 5,88; N, 14,40.

Ejemplo 4

35 (1*S*)-6-Amino-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo-[4,5-*c*]quinolin-3-ol



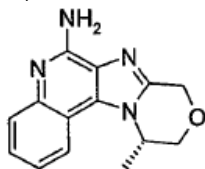
Se disolvió (1*S*)-3-(benciloxi)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (800 mg, 2,05 mmol) en 260 mL de etanol y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó paladio sobre carbono (10%, 460 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 a 48 PSI ($3,3 \times 10^5$ Pa) durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con 1:1 CH_2Cl_2 /etanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blancuzco. La cromatografía (SiO_2 , 20-40% CMA/ CHCl_3) proporcionó el producto deseado (370 mg) como un sólido blancuzco, pf 210-215°C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (br s, 1H), 7,71 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J=8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,03 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,40 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 4,03

(dd, $J=12,6, 3,3$ Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,12 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 156,6, 152,4, 147,0, 145,1, 132,5, 125,0, 121,7, 112,4, 110,0, 108,4, 64,5, 63,7, 57,8, 31,2, 19,2, 17,4; MS (ESI) m/z 299 (M+H) $^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,61 \text{ H}_2\text{O}$: C, 62,13; H, 6,26; N, 18,11. Encontrado: C, 61,75; H, 6,10; N, 17,93

5 Ejemplo 5

(11S)-11-Metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



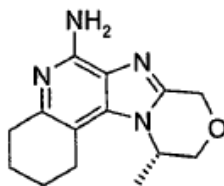
El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-nitroquinolina y (S)-2-amino-1-propanol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con la modificación de que la Parte F se llevó a cabo en CHCl_3 como disolvente. La cristalización a partir de 1,2-dicloroetano proporcionó (11S)-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina como un sólido blancuzco, pf 280-282°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,08 (m, 2H), 4,95 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 1,56 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 152,2, 145,4, 145,0, 131,6, 126,9, 126,6, 121,6, 120,7, 114,8, 68,7, 65,1, 50,5, 19,3; MS m/z 255 (M+H) $^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: C, 66,13; H, 5,55; N, 22,03. Encontrado: C, 65,82; H, 5,58; N, 21,98.

15

Ejemplo 6

(11S)-11-Metil-2,3,4,8,10,11-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



Se disolvió (11S)-11-Metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (1,13 g, 4,45 mmol) en 20 mL de ácido trifluoroacético y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó óxido de platino (1,34 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 a 50 PSI ($3,4 \times 10^5$ Pa). Luego de 2 días, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con 1,2-dicloroetano y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite color durazno. El aceite se dividió entre solución diluida de NH_4OH y CH_2Cl_2 . Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó sucesivamente con solución de NH_4OH diluida y salmuera. La porción orgánica se secó luego sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma blanca. La cromatografía (SiO_2 , 10-30% CMA/ CHCl_3) proporcionó (11S)-11-metil-2,3,4,8,10,11-hexahidro-1H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (0,57 g) como un sólido blanco, pf 209-211°C.

25

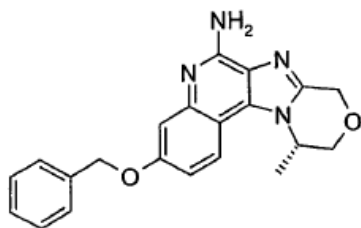
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 575 (s, 2H), 497 (d, $J=156$ Hz, 1H), 484-475 (m, 2H), 399 (s, 2H), 299 (m, 1H), 291 (m, 1H), 267 (m, 2H), 178 (m, 4H), 143 (d, $J=65$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 1483, 1452, 1435, 1359, 1236, 1043, 675, 636, 487, 312, 219, 218, 217, 197; MS m/z 259 (M+H) $^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: C, 65,09; H, 7,02; N, 21,69. Encontrado: C, 64,87; H, 7,22; N, 21,59.

30

Ejemplo 7

(11S)-3-(Benciloxi)-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

35

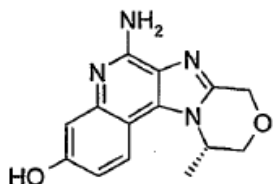


El compuesto del título se preparó a partir de 7-benciloxi-3-cloro-4-nitroquinolina y (S)-2-amino-1-propanol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con la modificación de que las Partes F y G se llevaron a cabo en CHCl_3 como disolvente. La cromatografía (SiO_2 , 0-20% CMA/ CHCl_3) proporcionó un polvo blancuzco. El polvo blanco se suspendió en 10 mL de CHCl_3 y se filtró para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 y metanol y luego se concentró para proporcionar (11S)-3-(benciloxi)-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]-imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina como un sólido blanco, pf 218-220°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,15 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J=8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,91 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 1,52 (d, $J=6,4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 157,6, 152,5, 146,8, 144,6, 137,7, 132,0, 128,8, 128,1, 128,0, 125,4, 121,8, 112,4, 109,1, 108,9, 69,5, 68,7, 65,1, 50,3, 19,2; MS (ESI) m/z 361 (M+H) $^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 69,98; H, 5,59; N, 15,54. Encontrado: C, 69,30; H, 5,48; N, 15,38.

Ejemplo 8

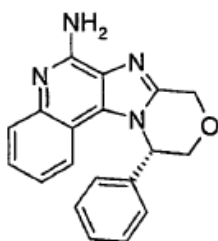
(11S)-6-Amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-3-ol



Se disolvió (11S)-3-(benciloxi)-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (770 mg, 2,05 mmol) en 200 mL de etanol y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó paladio sobre carbono (10%, 430 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 a 48 PSI ($3,3 \times 10^5$ Pa) durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con 1:1 CH_2Cl_2 /etanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blancuzco. La cromatografía (SiO_2 , 30-50% CMA/ CHCl_3) proporcionó un polvo blancuzco. La recristalización a partir de acetonitrilo y metanol proporcionó (11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-3-ol (110 mg) como un polvo blanco. pf >250°C.; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (br s, 1H), 7,81 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J=8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,05 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,91 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 1,52 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 156,7, 152,3, 147,0, 144,2, 132,2, 125,0, 121,6, 112,4, 110,1, 108,2, 68,8, 65,1, 50,3, 19,2; MS (ESI) m/z 271 (M+H) $^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 62,21; H, 5,22; N, 20,73. Encontrado: C, 61,99; H, 5,05; N, 20,62.

Ejemplo 9

(11S)-11-Fenil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

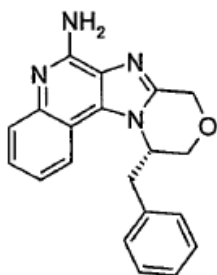


El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-nitroquinolina y (2S)-2-amino-2-feniletanol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con la modificación de que la Parte C se llevó a cabo en CHCl_3

como el disolvente. La cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blancuzco. Una segunda cromatografía (SiO₂, 50% metanol/CHCl₃) proporcionó (11S)-11-fenil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina como un sólido blanco. pf 284-286°C.; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,26 (m, 1H), 5,23 (d, J=15,6 Hz, 1H), 5,09 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=12,0, 3,3 Hz, 1H), 4,22 (d, J=11,7 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 152,2, 146,3, 145,1, 139,8, 132,2, 129,1, 128,1, 126,9, 126,8, 126,5, 126,3, 121,1, 120,9, 114,7, 70,7, 65,3, 58,0; MS (ESI) *m/z* 317 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₉H₁₆N₄O: C, 72,14; H, 5,10; N, 17,71. Encontrado: C, 71,81; H, 4,97; N, 17,44.

Ejemplo 10

10 (11S)-1-Bencil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

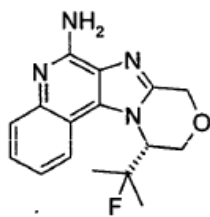


El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-nitroquinolina y (2S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con la modificación de que la Parte F se llevó a cabo en CHCl₃ como el disolvente. La cristalización a partir de 2-propanol seguida por la cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó (11S)-11-bencil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina como un sólido blancuzco, pf 170-177°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,24 (d, J=10,9 Hz, 1H), 5,11 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,14 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 152,3, 145,5, 145,1, 136,8, 131,7, 129,6, 129,1, 127,3, 127,0, 126,9, 126,7, 121,7, 120,6, 114,9, 65,1, 64,8, 55,2, 37,9; MS (ESI) *m/z* 331 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₀H₁₈N₄O•0,10H₂O: C, 72,31; H, 5,52; N, 16,87. Encontrado: C, 72,04; H, 5,42; N, 16,65.

Ejemplo 11

(11R)-11-(1-Fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



25 Parte A

tert-Butil (4R)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (3,80 g, 14,7 mmol), preparado mediante el método de Joullie, *Tetrahedron*, 52, pp. 11673-11694, (1996) se disolvió en 90 mL de CH₂Cl₂ anhidro. La solución se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de N₂. Se agregó trifluoruro de (dietilamino)sulfuro (DAST) (2,25 mL, 17,0 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se aplacó con solución saturada de NaHCO₃ y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 7% EtOAc/hexanos) proporcionó *tert*-butil (4R)-4-(1-fluoro-1-metiletil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (1,98 g) como un líquido casi incoloro.

Parte B

Se disolvió *tert*-butil (4*R*)-4-(1-fluoro-1-metiletil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (1,98 g, 7,59 mmol) en 20 mL de etanol y se trató con una solución 4,3 M de HCl en etanol (7,5 mL). La solución se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se aplicó a una columna de SiO₂. La elución con 1:1 CHCl₃/CMA proporcionó (2*R*)-2-amino-3-fluoro-3-metilbutan-1-ol (678 mg) como un aceite incoloro.

Parte C

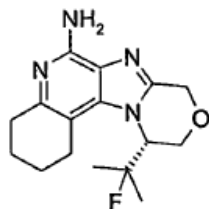
El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-nitroquinolina y (2*R*)-2-amino-3-fluoro-3-metilbutan-1-ol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con la siguiente modificación. En la Parte E, una solución de 1-[(1*S*)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-fluoro-2-metilpropil]-2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,63 g, 3,78 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se enfrió hasta -78°C. Se agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (4,16 mL de 1,0 M) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se enfrió nuevamente hasta -78°C y se agregó fluoruro de tetrabutilamonio adicional en THF (0,4 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante un día. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado seguido por salmuera (4 x 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, eluyendo con 3% metanol en CHCl₃) proporcionó (11*R*)-11-(1-fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina como una espuma amarilla clara.

La cristalización del compuesto final a partir de acetato de etilo proporcionó (11*R*)-11-(1-fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina como cristales color durazno, pf 242-244°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (ddd, *J*=1,2, 3,7, 8,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*=1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J*=1,4, 7,0, 8,4 Hz, 1H), 7,27 (ddd, *J*=1,3, 7,0, 8,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,22 (d, *J*=16,2 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J*=2,5, 9,5 Hz, 1H), 5,04 (d, *J*=16,1 Hz, 1H), 4,39 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 4,10 (ddd, *J*=3,0, 4,6, 12,8 Hz, 1H), 1,71 (d, *J*=21,5 Hz, 3H), 1,27 (d, *J*=23,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151,1, 145,4, 145,0, 134,1, 127,2, 126,9, 121,6, 121,4, 115,9, 97,9 (d, *J*=172,8 Hz), 65,1 (d, *J*=8,7 Hz), 65,0, 61,6 (d, *J*=21,4 Hz), 25,7 (d, *J*=23,6 Hz), 23,5 (d, *J*=24,2 Hz); MS *m/z* 301 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₆H₁₇FN₄O: C, 63,99; H, 5,71; N, 18,65. Encontrado: C, 63,62; H, 5,90; N, 18,40.

Ejemplo 12

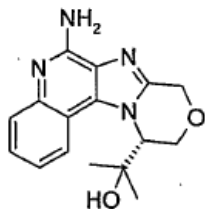
(11*R*)-11-(1-Fluoro-1-metiletil)-2,3,4,8,10,11-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina



Se disolvió (11*R*)-11-(1-fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (300 mg, 1,00 mmol) en 10 mL de ácido trifluoroacético y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó óxido de platino (227 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa). Luego de 20 horas, se agregaron 200 mg adicionales de catalizador y la mezcla se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa) durante 24 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con una mezcla de 2-propanol y CH₂Cl₂ y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un jarabe. El jarabe se dividió entre H₂O y CHCl₃. La porción acuosa se hizo básica mediante la adición de solución de 10% de NaOH hasta que el pH fue mayor que 12. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó sucesivamente con 10% de NaOH (2x), H₂O y salmuera. La porción orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma tostada. La cromatografía (SiO₂, 25-33% CMA/CHCl₃) seguida por la cristalización a partir de acetato de etilo proporcionó (11*R*)-11-(1-fluoro-1-metiletil)-2,3,4,8,10,11-hexahidro-1*H*-[1,4]oxazino-[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (159 mg) como cristales blancuzcos, pf 195,5-197,0°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,12 (d, *J*=16,0 Hz, 1H), 4,93 (d, *J*=16,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,69 (dd, *J*=1,9, 2,5 Hz, 1H), 4,27 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 4,05 (ddd, *J*=2,9, 4,7, 12,8 Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,95-1,64 (m, 4H), 1,61 (d, *J*=27,7 Hz, 3H), 1,17 (d, *J*=23,7 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149,0, 148,2, 145,9, 139,7, 125,6, 109,2, 97,7 (d, *J*=171,8 Hz), 65,7 (d, *J*=8,3 Hz), 65,3, 61,4 (d, *J*=21,1 Hz), 33,1, 25,8 (d, *J*=23,6 Hz), 24,7 (d, *J*=11,2 Hz), 23,7 (d, *J*=24,4 Hz), 23,5, 23,2; MS *m/z* 305 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₆H₂₁FN₄O: C, 62,22; H, 7,02; N, 18,14. Encontrado: C, 62,02; H, 7,18; N, 18,36.

Ejemplo 13

2-[(1*R*)-6-Amino-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-11-il]propan-2-ol

Parte A

- 5 Se disolvió *tert*-butil (4*R*)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (7,32 g, 27,8 mmol), preparado mediante el método de Joullie, *Tetrahedron*, 52, pp. 11673-11694, (1996) en 20 mL de etanol. Una solución 4,3 de ácido clorhídrico en etanol (15 mL) luego se agregó y la mezcla de reacción se calentó a 85°C. Luego de 2 horas, la solución se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se concentró con 2-propanol varias veces y luego con Et₂O para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-metilbutano-1,3-diol clorhidrato bruto (4,32 g) como un aceite marrón. Esto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte B

- 15 Se disolvió (2*R*)-2-amino-3-metilbutano-1,3-diol clorhidrato (4,32 g, 27,8 mmol) en 10 mL de piridina y la solución se agitó bajo N₂. Luego se agregaron cloruro de *tert*-butildimetilsililo (16,8 g, 111 mmol) y DMAP (339 mg, 2,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 65°C. Luego de 3 días, la reacción se enfrió y se trató con solución al 3,5% de NaH₂PO₄. La solución se extrajo con 200 mL de CH₂Cl₂ y luego con 50 mL adicionales de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 3% MeOH/CHCl₃ con 0,1% NH₄OH) proporcionó (1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-metilpropilamina (5,85 g) como un aceite ámbar claro.

Parte C

- 20 Se disolvió (1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-metilpropilamina (5,85 g, 16,9 mmol) en 200 mL de CH₂Cl₂ anhidro y la mezcla se agitó bajo N₂. A esta solución se le agregó trietilamina (4,70 mL, 33,8 mmol) y 4-cloro-3-nitroquinolina (3,51 g, 16,9 mmol). La mezcla de reacción se volvió pronto amarilla clara. Luego de agitar durante 3 días, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido amarillo resultante se dividió entre 200 mL de H₂O y 200 mL CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H₂O y luego salmuera. La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite marrón claro resultante se disolvió en aproximadamente 200 mL de hexanos en reflujo. Se formó una pequeña cantidad de precipitado marrón y se eliminó mediante filtración. La solución de hexanos se concentró para proporcionar un sólido amarillo. La cromatografía (SiO₂, 10% acetato de etilo/CH₂Cl₂) proporcionó *N*-[(1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-metilpropil]-3-nitroquinolin-4-amina (6,51 g) como un sólido amarillo.

Parte D

- 35 Se disolvió *N*-[(1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-metilpropil]-3-nitroquinolin-4-amina (6,51 g, 12,5 mmol) en 75 mL de tolueno y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó platino sobre carbono (5%, 2,0 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 48 PSI (3,3 x 10⁵ Pa). Luego de 6 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con tolueno y 2-propanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*⁴-[(1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-metilpropil]quinolina-3,4-diamina (6,12 g) como una espuma marrón.

Parte E

- 40 Se disolvió *N*⁴-[(1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-metilpropil]quinolina-3,4-diamina (6,12 g, 12,5 mmol) en 100 mL de 1,2-dicloroetano seco y la solución agitó bajo N₂. Luego se agregó etil 2-cloroetanamidoato clorhidrato (2,77 g, 17,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C. Luego de agitar durante 3 días, la mezcla de reacción se trató con 1,00 g adicional de etil 2-cloroetanamidoato clorhidrato y la temperatura de reacción se aumentó hasta 85°C. Luego de agitar durante 2 días, la reacción se enfrió y el 1,2-dicloroetano se eliminó a presión reducida. El material resultante se dividió entre 200 mL de solución saturada de

NaHCO₃ y 200 mL de acetato de etilo. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 25%-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1-[(1*R*)-2-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-metilpropil]-2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,74 g) como un jarabe dorado.

5 Parte F

Se disolvió 1-[(1*R*)-2-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-1-({*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi)metil)-2-metilpropil]-2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,74 g, 3,18 mmol) en 80 mL de CH₂Cl₂ y la solución se enfrió hasta -78°C bajo N₂. Se agregó lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 3,50 mL) y la mezcla de reacción agitada se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se trató con 0,3 mL adicionales de solución de fluoruro de tetrabutilamonio y la agitación se continuó durante 2 días. La mezcla de reacción luego se trató con solución saturada de NaHCO₃ y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con salmuera (4 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 2-5% MeOH/CHCl₃) proporcionó (11*R*)-11-(1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,14 g) como un jarabe amarillo.

15 Parte G

Se disolvió (11*R*)-11-(1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,14 g, 2,91 mmol) en 30 mL de THF y la solución agitada se enfrió hasta -50°C. Se agregó lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 4,37 mL) y la mezcla de reacción agitada se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material resultante se dividió entre 50 mL de CH₂Cl₂ y solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con salmuera (4 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 8% MeOH/CHCl₃) proporcionó 2-[(11*R*)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]propan-2-ol (755 mg) como un sólido blancuzco.

Parte H

Se disolvió 2-[(11*R*)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-11-*il*]propan-2-ol (755 mg, 2,67 mmol) en 30 mL de CH₂Cl₂ y se trató con MCPBA (57-86%, 806 mg). Luego de agitar durante 75 minutos, la reacción se trató con 50 mL de solución de Na₂CO₃ al 2% y las capas se separaron. La capa acuosa luego se extrajo con 10% metanol/CHCl₃ (10 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 mL de salmuera. La porción orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar [(11*R*)-5-oxido-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-11-*il*]propan-2-ol (798 mg) como un sólido amarillo claro.

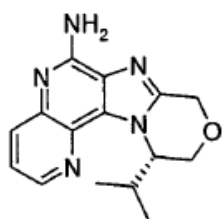
Parte I

Se disolvió 2-[(11*R*)-5-oxido-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-11-*il*]propan-2-ol (798 mg, 2,67 mmol) en 25 mL de CH₂Cl₂ y se trató con 5 mL de solución concentrada de NH₄OH. La mezcla se agitó rápidamente y luego se agregó cuidadosamente cloruro de *p*-toluenosulfonilo (534 mg, 2,80 mmol). La agitación rápida se continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se trató con 25 mL de H₂O y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ adicional (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 10% metanol/CHCl₃) proporcionó una espuma amarilla clara. La cristalización a partir de acetato de etilo proporcionó 2-[(11*R*)-6-amino-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-11-*il*]propan-2-ol (220 mg) como cristales blancos, *mp* 216-217°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (dd, *J*=1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=1,1, 8,3 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J*=1,3, 6,9, 8,4 Hz, 1H), 7,14 (ddd, *J*=1,3, 7,0, 8,3 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 5,12 (d, *J*=16,0 Hz, 1H), 4,98 (d, *J*=15,8 Hz, 1H), 4,95 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,40 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J*=2,7, 12,6 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,06 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152,1, 146,5, 145,1, 134,1, 126,8, 126,4, 126,0, 123,6, 120,1, 116,3, 73,6, 65,3, 64,2, 62,3, 28,6, 27,0; MS *m/z* 299 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₆H₁₈N₄O₂: C, 64,41; H, 6,08; N, 18,78. Encontrado: C, 64,18; H, 5,93; N, 18,67.

Ejemplo 14

(11*S*)-1-Isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-6-amina

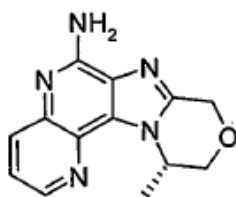


5 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina (ver patente de Estados Unidos No. 6.194.425, ejemplo 29) y (2S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con la modificación de que la Parte F se llevó a cabo en CHCl_3 como el disolvente. La cromatografía (SiO_2 , 0-20% CMA/CHCl_3) proporcionó un sólido amarillo claro. La recristalización a partir de 1,2-dicloroetano proporcionó (11S)-11-isopropil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-6-amina (0,72 g) como un sólido blanco, pf 194-196°C.

10 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (dd, $J=1,5, 4,3$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J=1,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,92 (s, 2H), 5,13 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 4,97 (m, 2H), 4,39 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J=3,4, 12,6$ Hz, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,08 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,79 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 152,6, 147,2, 143,7, 140,3, 134,0, 132,9, 131,6, 129,5, 122,2, 64,4, 63,7, 58,5, 31,4, 19,4, 17,6; MS (ESI) m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$: C, 63,59; H, 6,05; N, 24,72. Encontrado: C, 63,40; H, 5,94; N, 25,00.

Ejemplo 15

(11S)-11-Metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-6-amina

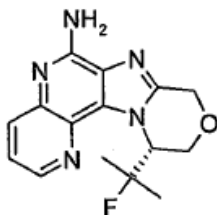


15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina y (S)-(+)-2-amino-1-propanol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con las modificaciones que en la parte E la reacción con fluoruro de tetrabutilamonio se realizó en CH_2Cl_2 como el disolvente, la Parte F se realizó en cloroformo como el disolvente y la Parte G se realizó en 1,2-dicloroetano como el disolvente. La cromatografía (SiO_2 , 10-30% CMA/CHCl_3) proporcionó un sólido blancuzco. La recristalización a partir de 1,2-dicloroetano proporcionó (11S)-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-6-amina (0,68 g) como un sólido cristalino blanco, pf 240-242°C.

25 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (dd, $J=1,5, 4,4$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J=1,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,13 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 1,63 (d, $J=6,4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 152,5, 146,5, 143,8, 140,2, 133,8, 132,8, 131,2, 129,4, 122,2, 68,7, 64,9, 51,2, 19,9; MS (ESI) m/z 296 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; Anal. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$: C, 61,17; H, 5,13; N, 27,43. Encontrado: C, 60,93; H, 5,14; N, 27,62.

Ejemplo 16

(11R)-11-(1-Fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c][1,5]naftiridin-6-amina



30 Parte A

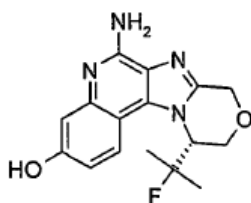
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina y (2R)-2-amino-3-fluoro-3-fluoro-3-metilbutan-1-ol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con las siguientes

modificaciones. La Parte D se llevó a cabo en propil acetato como el disolvente y la Parte F se llevó a cabo en CHCl_3 como el disolvente. La Parte E se llevó a cabo de acuerdo con la modificación descrita en la Parte C del Ejemplo 11. La cromatografía en el compuesto final (SiO_2 , 0-6% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionó (11*R*)-11-(1-fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*][1,5]naftiridin-6-amina (0,72 g) como un sólido blancuzco, pf 192-194°C.

5
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (dd, $J=1,5, 4,3$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=1,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,58 (dd, $J=2,3, 12,9$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J=16,1$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J=16,1$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 4,12 (dt, $J=3,1, 12,7$ Hz, 1H), 1,42 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 152,4, 147,4, 143,0, 140,3, 134,2, 132,4, 129,4, 122,3, 97,3 (d, $J=174,6$ Hz), 64,1, 63,8, 59,6 (d, $J=21,5$ Hz), 25,5 (d, $J=23,5$ Hz), 24,9 (d, $J=23,9$ Hz); MS (ESI) m/z 302 (M+H) $^+$; Anal. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}$: C, 59,79; H, 5,35; N, 23,24. Encontrado: C, 59,69; H, 5,14; N, 23,21.

Ejemplo 17

(11*R*)-6-Amino-11-(1-fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-ol



Parte A

15 (11*R*)-3-(Benciloxi)-1-(1-fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina se preparó a partir de 7-(benciloxi)-4-cloro-3-nitroquinolina y (2*R*)-2-amino-3-fluoro-3-metilbutan-1-ol tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con las modificaciones que la Parte C realizo en acetonitrilo como el disolvente y las Partes F y G se realizaron en cloroformo como el disolvente. La cromatografía (SiO_2 , 0-20% CMA/ CHCl_3) proporcionó (11*R*)-3-(benciloxi)-1-(1-fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-
 20 [1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (310 mg) como un sólido naranja.

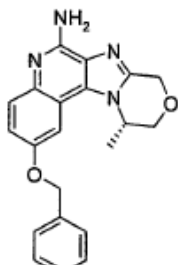
Parte B

25 Se disolvió (11*R*)-3-(benciloxi)-1-(1-fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (310 mg, 0,763 mmol) en etanol (50 mL) y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó paladio sobre carbono (10%, 140 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 a 48 PSI ($3,3 \times 10^5$ Pa) durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con 1:1 CH_2Cl_2 /etanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blancuzco. La cromatografía (SiO_2 , 30-50% CMA/ CHCl_3) seguida por la recristalización a partir de 1,2-dicloroetano proporcionó (11*R*)-6-amino-11-(1-fluoro-1-metiletil)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-ol (63 mg) como un polvo blanco, pf 219-221°C.

30 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 7,97 (dd, $J=3,9, 9,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J=2,5, 9,0$ Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,28 (m, 1H), 5,10 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J=13,0$ Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 1,64 (d, $J=22,1$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J=23,6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 156,4, 152,2, 147,2, 144,9, 134,3, 125,0, 123,5 (d, $J=8,7$ Hz), 111,4, 109,5, 109,1, 98,7 (d, $J=169,8$ Hz), 64,9 (d, $J=8,1$ Hz), 64,4, 60,3 (d, $J=20,3$ Hz), 25,5 (d, $J=22,9$ Hz), 23,7 (d, $J=23,9$ Hz); MS (ESI) m/z 317 (M+H),sup.+; Anal. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 0,65 \text{H}_2\text{O} \cdot 0,15 \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$: C, 57,10; H, 5,56; N, 16,34. Encontrado: C, 57,09; H, 5,20; N, 16,20.

Ejemplo 18

(11*R*)-2-(Benciloxi)-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina



Parte A

- 5 6-(Benciloxi)-4-cloro-3-nitroquinolina (ver Publicación Internacional No. WO2005/020999, Ejemplo 57, Partes A a D) y (S)-(+)-2-amino-1-propanol se combinaron tras las Partes A a F enumeradas para la preparación del Ejemplo 1, con la modificación de que la Parte F se llevó a cabo en CHCl₃ como el disolvente, para proporcionar 5-óxido de (11*S*)-2-(benciloxi)-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,02 g) como una espuma naranja.

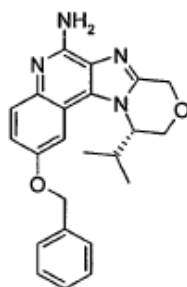
10 Parte B

Se disolvió 5-óxido de (11*S*)-2-(benciloxi)-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,02 g, 5,59 mmol) y tricloroacetil isocianato (0,87 mL, 7,27 mmol) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de N₂. Luego de una hora, la reacción se aplacó con una pequeña cantidad de metanol y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en metanol (50 mL) y se trató con NaOMe (25% en MeOH, 8 mL) durante 20 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se dividió entre diclorometano y agua, ajustando a pH 11 con NH₄OH. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar una espuma marrón clara. La cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó (11*R*)-2-(benciloxi)-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (1,35 g) como un sólido blancuzco, pf 100-120°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (dd, *J*=2,6, 9,1 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,25 (q, *J*=12,2 Hz, 2H), 5,07 (m, 2H), 4,94 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 1,45 (d, *J*=6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,3, 150,8, 145,5, 140,0, 137,7, 131,3, 128,9, 128,1, 127,9, 127,9, 127,2, 117,4, 114,8, 103,4, 70,0, 68,7, 65,1, 50,3, 19,4; MS (APCI) *m/z* 361 (M+H)⁺; Anal. calc. para C₂₁H₂₀N₄O₂: C, 69,98; H, 5,59; N, 15,54. Encontrado: C, 69,86; H, 5,59; N, 15,64.

Ejemplo 19

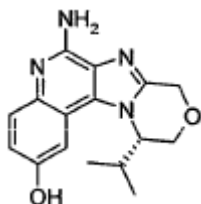
(11*S*)-2-(Benciloxi)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina



- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 6-(benciloxi)-4-cloro-3-nitroquinolina y (2*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol tras las Partes A a F enumeradas para la preparación del Ejemplo 1, con las modificaciones que las Partes C y F se realizaron en acetonitrilo y CHCl₃, respectivamente, como los disolventes, seguido por la Parte B enumerada para la preparación del Ejemplo 18. La cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) seguida por la recristalización de acetonitrilo proporcionó un sólido blancuzco. El material se disolvió en 1:1 diclorometano/metanol y los disolventes se eliminaron a presión reducida (2x) para proporcionar (11*S*)-2-(benciloxi)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]-imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (1,04 g) como un sólido blanco, pf 139-141°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,19 (dd, *J*=2,6, 9,1 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,29 (d, *J*=11,9 Hz, 1H), 5,15 (d, *J*=11,9 Hz, 1H), 5,07 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,42 (d, *J*=12,6 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J*=3,3, 12,6 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,11 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,75 (d, *J*=7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 152,8, 150,4, 145,9, 139,7, 137,0, 131,2, 128,4, 127,7, 127,5, 126,8, 117,1, 114,6, 102,9, 69,6, 64,0, 63,1, 57,3, 31,2, 18,7, 16,9; MS (ESI) *m/z* 389 (M+H)⁺; Anal. calc. para C₂₃H₂₄N₄O₂: C, 71,11; H, 6,23; N, 14,42. Encontrado: C, 70,89; H, 6,08; N, 14,33.

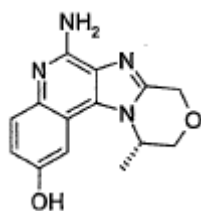
Ejemplo 20

(11*S*)-6-Amino-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol

Se disolvió (11*S*)-2-(benciloxi)-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (530 mg, 1,36 mmol) en etanol (50 mL) y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó paladio sobre carbono (10%, 220 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 48 PSI (3,3 x 10⁵ Pa) durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con 1:1 CH₂Cl₂/etanol (200 mL) y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. La cromatografía (SiO₂, 30-50% CMA/CHCl₃) proporcionó (11*S*)-6-amino-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (240 mg) como un polvo blanco, pf 208-210°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (br s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J*=2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,06 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 4,92 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 4,68 (t, *J*=3,6 Hz, 1H), 4,42 (d, *J*=12,6 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J*=3,3, 12,6 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,16 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,77 (d, *J*=6,9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 152,2, 150,2, 146,2, 138,9, 131,5, 127,8, 127,2, 117,4, 115,6, 104,0, 64,5, 63,6, 58,0, 31,6, 19,3, 17,4; MS (APCI) *m/z* 299 (M+H)⁺; Anal. calc. para C₁₆H₁₈N₄O₂•0,35 H₂O: C, 63,08; H, 6,19; N, 18,39. Encontrado: C, 62,79; H, 6,23; N, 17,99.

Ejemplo 21

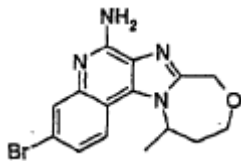
(11*S*)-6-Amino-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol

Se disolvió (11*R*)-2-(Benciloxi)-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (840 mg, 2,33 mmol) en etanol (50 mL) y la solución se colocó en una botella de presión. Se agregó paladio sobre carbono (10%, 620 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 48 PSI (3,3 x 10⁵ Pa) durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con 1:1 CH₂Cl₂/acetronitrilo y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido rosado. La cromatografía (SiO₂, 20-40% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blanco que se disolvió en metanol y se concentró a presión reducida (2x) para proporcionar (11*S*)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (265 mg) como un sólido blancuzco, pf 262-264°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (br s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J*=2,6, 8,9 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 5,08 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 4,96 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 1,57 (d, *J*=6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 152,3, 150,1, 145,2, 138,9, 131,2, 127,8, 127,2, 117,3, 115,3, 104,0, 68,7, 65,1, 50,4, 19,6; MS (ESI) *m/z* 271 (M+H)⁺; Anal. calc. para C₁₄H₁₄N₄O₂•0,25 H₂O•0,50 CH₃OH: C, 59,99; H, 5,56; N, 19,30. Encontrado: C, 60,14; H, 5,86; N, 19,26.

Ejemplo de referencia 22

3-Bromo-12-metil-11,12-dihidro-8*H*,10*H*-[1,4]oxazepino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina



Parte A

- 5 Se enfrió una suspensión de borohidruro de litio (26,57 g, 1,220 mol) en etanol (800 mL) hasta aproximadamente 0°C y se agregó lentamente una solución de etil 3-aminobutirato (40,0 g, 0,305 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante cuatro horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Apareció un sólido que se eliminó mediante filtración y se lavó con dietil éter. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en dietil éter. La solución resultante se lavó con 10% de carbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo tres veces con dietil éter. La solución resultante se lavó con 10% de carbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo tres veces con dietil éter. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 27,98 g de 3-aminobutan-1-ol que contenía algo de material de partida.

Parte B

- 15 Se agregó trietilamina (73,5 g, 726 mmol) y el material de la Parte A a una solución de 7-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina (34,8 g, 121 mmol, publicación de solicitud de patente de Estados Unidos no. US 2004/0147543, Ejemplo 1, Partes A a D) en DMF (300 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó trietilamina adicional (48,97 g, 67,46) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (40,1 g, 266 mmol) y la reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo. La solución se lavó dos veces con una mezcla 2:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua y tres veces con 10% de carbonato de sodio acuoso y luego se concentró a presión reducida. El aceite resultante se pasó a través de un tapón de alúmina básica para proporcionar (7-bromo-3-nitroquinolin-4-il)-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-1-metilpropil]amina.

Parte C

- 25 Se colocó una mezcla del material de la parte B, acetonitrilo (1 L) y platino sobre carbono al 5% (15,45 g, 79,2 mmol) en un recipiente de hidrogenación y se colocó bajo presión de hidrógeno (30 PSI, 2,1 x 10⁵ Pa) durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 54,96 g de 7-bromo-*N*⁴-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-1-metilpropil]quinolina-3,4-diamina.

Parte D

- 30 Se agregó por goteo una solución de cloruro de cloroacetilo (16,1 g, 142 mmol) en cloroformo (120 mL) a una solución de 7-bromo-*N*⁴-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-1-metilpropil]quinolina-3,4-diamina (54,96 g, 129,5 mmol) en cloroformo (500 mL) y la reacción se agitó durante tres días a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y la amida intermediaria se calentó a reflujo durante dos horas en ácido acético glacial (600 mL). El ácido acético se eliminó a presión reducida y el residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice (eluyendo con diclorometano) para proporcionar 9,53 g de 7-bromo-1-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-1-metilpropil]-2-clorometil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina y una mezcla de tres otros productos. La mezcla de productos se disolvió en ácido acético glacial y se calentó a reflujo durante dos días. El ácido acético se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyendo con 0% a 5% de amoníaco metanólico 2M en diclorometano) para proporcionar 9,14 g de 3-{2-[(acetiloxi)metil]-7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butil acetato.

Parte E

- 40 Se agregó hidrato de hidróxido de litio (5,3 g, 126 mmol) a una solución de 3-{2-[(acetiloxi)metil]-7-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butil acetato (9,14 g, 21,0 mmol) en metanol (150 mL). La mezcla resultante se agitó durante dos días a temperatura ambiente y se filtró. El metanol se eliminó del filtrado a presión reducida. La mezcla del producto bruto se dividió entre diclorometano y 10% de carbonato de sodio acuoso. La fracción acuosa se extrajo con diclorometano y las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con acetonitrilo, se aisló mediante filtración y se lavó con acetonitrilo frío para proporcionar 2,13 g de 3-[7-bromo-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butan-1-ol. Se mezcló una porción de este material con material de una pasada separada.

Parte F

Se agitó una solución de 3-[7-bromo-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butan-1-ol (3,27 g, 9,34 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (35 mL) y se calentó a 120°C durante tres horas y luego se vertió en agua desionizada helada (80 mL). Se agregó hidróxido de sodio acuoso (50% p/p) para ajustar la solución a pH 7 y se formó un precipitado. La mezcla se extrajo con diclorometano y el diclorometano se eliminó a presión reducida. El residuo sólido se trituró con dietil éter y se aisló mediante filtración para proporcionar 2,62 g de 3-bromo-12-metil-11,12-dihidro-8*H*,10*H*-[1,4]oxazepino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte G

Se agregó MCPBA (4,39 g de 77% de pureza, 25 mmol) a una solución de 3-bromo-12-metil-11,12-dihidro-8*H*,10*H*-[1,4]oxazepino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,6 g, 7,8 mmol) en cloroformo (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó hidróxido de amonio acuoso. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con cloroformo. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se secaron adicionalmente al alto vacío para proporcionar 3-bromo-12-metil-5-oxido-11,12-dihidro-8*H*,10*H*-[1,4]oxazepino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte H

Se agregó lentamente oxiclورو de fósforo(III) (1,43 g, 9,36 mmol) a una solución del material de la Parte G en DMF (20 mL) y la reacción se agitó durante diez minutos a temperatura ambiente. Luego se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se concentraron a presión reducida y se secaron adicionalmente al alto vacío para proporcionar 3-bromo-6-cloro-12-metil-11,12-dihidro-8*H*,10*H*-[1,4]oxazepino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina.

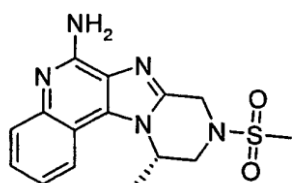
Parte I

Se calentó una solución del material de la Parte H en amoníaco 7 N en metanol (50 mL) durante toda la noche en un recipiente de presión a 150°C y se dejó enfriar. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyendo con 4% metanol en diclorometano) para proporcionar dos lotes que se recrystalizaron a partir de alcohol isopropílico para proporcionar 0,939 g de 3-bromo-12-metil-11,12-dihidro-8*H*,10*H*-[1,4]oxazepino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina como agujas blancuzcas, *mp* 247-248°C.

Anal. Calc para C₁₅H₁₅BrN₄O: C, 51,89; H, 4,35; N, 16,14. Encontrado: C, 51,94; H, 4,36; N, 16,08 (lote 1). Encontrado: C, 51,88; H, 4,38; N, 16,19 (lote 2).

Ejemplo 23

(11*S*)-11-Metil-9-(metilsulfonil)-8,9,10,11-tetrahidropirazino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina



30

Parte A

Se disolvió (S)-(-)-1,2-diaminopropano (2,00 g, 13,6 mmol) y 1,8-diaxabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (4,46 mL, 28,8 mmol) en diclorometano (50 mL) y la solución se enfrió hasta 0°C bajo N₂. En otro matraz se disolvió di-*tert*-butil dicarbonato (2,96 g, 13,6 mmol) en diclorometano (50 mL), y la solución se agregó lentamente a la mezcla de reacción a través de una cánula. Luego de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se trató con H₂O (50 mL) y las capas se separaron. La porción orgánica se descartó y la porción acuosa se hizo básica mediante la adición de 3 mL de solución de NH₄OH acuosa concentrada y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 7% MeOH/CHCl₃ saturado con solución acuosa de NH₄OH concentrada) proporcionó *tert*-butil (2*S*)-2-aminopropilcarbamato (0,50 g) como un líquido incoloro.

40

Parte B

Se trató una suspensión de 3-cloro-4-nitroquinolina (3,04 g, 14,5 mmol) en diclorometano (150 mL) con trietilamina (4,5 mL, 32,02 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de N₂. En un matraz separado se disolvió *tert*-butil (2*S*)-aminopropilcarbamato (2,79 g, 16,0 mmol) en diclorometano (50 mL) y la solución se

agregó a la reacción a través de una cánula. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se lavó sucesivamente con agua (2x150 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar *terc*-butil (2*S*)-2-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]propilcarbamato (5,04 g) como un sólido amarillo claro.

5 Parte C

Se disolvió *terc*-butil (2*S*)-2-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]propilcarbamato (5,04 g, 14,5 mmol) en acetonitrilo (300 mL) y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó platino sobre carbono (5%, 1,03 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 30 PSI (2,1 x 10⁵ Pa). Luego de 20 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar *terc*-butil (2*S*)-2-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]propilcarbamato (4,60 g) como una espuma naranja.

15 Parte D

Se disolvió *terc*-butil (2*S*)-2-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]propilcarbamato (4,60 g, 14,55 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro y la solución se agitó bajo N₂. Se agregó etil 2-cloroetanimidoato clorhidrato (3,45 g, 21,8 mmol) y la reacción se calentó hasta 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 100 mL) seguido por salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido naranja. La cromatografía (SiO₂, 60-80% EtOAc/hexanos) proporcionó *terc*-butil (2*S*)-2-[2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]propilcarbamato (2,54 g) como un sólido tostado.

20 Parte E

Se disolvió *terc*-butil (2*S*)-2-[2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]propilcarbamato (2,54 g, 6,77 mmol) en HCl 2,2 M en EtOH (50 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 15 minutos. Se burbujeó N₂ a través de la reacción durante 15 minutos y los volátiles restantes se eliminaron a presión reducida. El material resultante se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se descartó y la capa acuosa se trató con solución de NH₄OH concentrada para ajustar a pH 11. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Luego se agregó trietilamina a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se lavó sucesivamente con agua (2 x 100 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar una espuma naranja. La cromatografía (SiO₂, 20-50% CMA/CHCl₃) proporcionó (11*S*)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidropirazino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,06 g) como una espuma naranja.

30 Parte F

Se disolvió (11*S*)-11-metil-8,9,10,11-tetrahidropirazino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,06 g, 4,45 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) bajo N₂. Se agregó trietilamina (1,25 mL, 8,9 mmol) y anhídrido metanosulfónico (0,85 g, 4,89 mmol) a la reacción a 0°C. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó luego sucesivamente con agua (2 x 100 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar una espuma amarilla. La cromatografía (SiO₂, 10-30% CMA/CHCl₃) proporcionó (11*S*)-11-metil-9-(metilsulfonil)-8,9,10,11-tetrahidropirazino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,01 g) como una espuma amarilla.

40 Parte G

Se disolvió (11*S*)-11-metil-9-(metilsulfonil)-8,9,10,11-tetrahidropirazino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,01 g, 3,19 mmol) en diclorometano (40 mL) y se trató con MCPBA (0,94 g, 77% máx.). Luego de agitar durante toda la noche, la reacción se trató con 20 mL de solución de Na₂CO₃ al 2% y las capas se separaron. La capa acuosa luego se extrajo con diclorometano (10 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-óxido de (11*S*)-11-metil-9-(metilsulfonil)-8,9,10,11-tetrahidropirazino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,06 g) como un sólido tostado.

45 Parte H

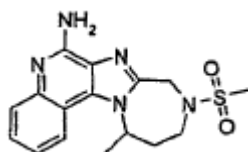
Se disolvió 5-óxido de (11*S*)-11-metil-9-(metilsulfonil)-8,9,10,11-tetrahidropirazino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,06 g, 3,19 mmol) en diclorometano (100 mL) y se trató con solución de hidróxido de amonio concentrado (10 mL). La mezcla se agitó rápidamente y luego se agregó cuidadosamente cloruro de *p*-toluenosulfonilo (610 mg, 3,19 mmol). Se continuó la agitación rápida durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con 25 mL de CH₂Cl₂ y 25 mL de H₂O. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (2 x 50 mL), H₂O y salmuera. La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 20-40% CMA/CHCl₃) proporcionó (11*S*)-1-metil-9-

(metilsulfonil)-8,9,10,11-tetrahidropirazino[1',2':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (520 mg) como un sólido blanco, pf 258-261°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*=1,1, 8,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 5,32 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,59 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 3,87 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J*=12,8, 3,3 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,55 (d, *J*=6,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 152,1, 145,2, 143,9, 131,6, 127,1, 127,0, 126,7, 121,7, 120,7, 114,8, 50,6, 48,4, 45,2, 35,9, 19,5; MS (ESI) *m/z* 332 (M+H)⁺; Anal. calc. para C₁₅H₁₇N₅O₂S: C, 54,37; H, 5,17; N, 21,13. Encontrado: C, 54,13; H, 4,99; N, 21,20.

Ejemplo de referencia 24

Sal de ácido fórmico de 12-metil-9-(metilsulfonil)-9,10,11,12-tetrahidro-8H-[1,4]diazepino[1',2':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



Parte A

Se agregó trietilamina (12,8 mL, 91,8 mmol) a una solución de 4-cloro-3-nitroquinolina (8,0 g, 38 mmol) en DMF (100 mL). La solución resultante se agitó durante cinco minutos a temperatura ambiente y luego se agregó etil 3-aminobutirato (6,2 mL, 42 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se vertió en agua desionizada (320 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 x 125 mL y 2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (3 x 120 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una capa de agente de filtración CELITE, se concentraron a presión reducida y se secaron adicionalmente al alto vacío para proporcionar 11,5 g de etil 3-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]butanoato como un sólido amarillo.

Parte B

Se cargó un recipiente Parr con una solución de etil 3-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]butanoato (11,5 g, 37,9 mmol) en acetonitrilo (150 mL) seguido por platino sobre carbono al 5% (1,2 g). La mezcla se colocó bajo presión de hidrógeno durante toda la noche y luego se filtró a través de una capa de agente de filtración CELITE. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó adicionalmente al alto vacío para proporcionar 10,5 g de etil 3-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]butanoato como un sólido pegajoso amarillo.

Parte C

Se agregó etil 2-cloroetanimidoato clorhidrato (10,8 g, 68,4 mmol) a una solución de etil 3-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]butanoato (9,41 g, 34,4 mmol) en cloroformo (130 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días y luego se calentó a reflujo durante dos horas. Un análisis mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) indicó la presencia de material de partida y se agregó etil 2-cloroetanimidoato clorhidrato (2,7 g) adicional. La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas adicionales, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (100 mL), se lavó secuencialmente con salmuera (2 x 150 mL) y agua desionizada (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de una capa de agente de filtración CELITE, se concentró a presión reducida y se secó adicionalmente durante toda la noche bajo un alto vacío para proporcionar 11,15 g de etil 3-[2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]butanoato como un sólido amarillo oscuro.

Parte D

Se agitó una solución de etil 3-[2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]butanoato (8,22 g, 24,8 mmol) en amoníaco 7 N en metanol (140 mL) durante toda la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron mediante presión reducida y el residuo se secó adicionalmente al alto vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea automatizada (eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado en un gradiente a partir de 100:0:0 a 50:47.5:2.5) para proporcionar 12-metil-8,9,11,12-tetrahidro-10*H*-[1,4]diazepino[1',2':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-10-ona como un sólido naranja. Se realizó cromatografía instantánea automatizada usando una combinación de sistema COMBIFLASH (un producto de purificación instantánea de alto rendimiento automatizado disponible de Teledyne Isco, Inc., Lincoln, Nebr., Estados Unidos) y un sistema HORIZON HPFC (un producto de purificación instantánea de alto rendimiento automatizado disponible de Biotage, Inc., Charlottesville, Virginia, Estados Unidos).

Parte E

Se agregó MCPBA (2,73 g de 77% de pureza, 16 mmol) a una solución de 12-metil-8,9,11,12-tetrahidro-10*H*-[1,4]diazepino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-10-ona (1,3 g, 4,9 mmol) en cloroformo (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó secuencialmente hidróxido de amonio concentrado (30 mL) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,12 g, 5,86 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Un análisis mediante LC/MS indicó la presencia del 5*N*-óxido y se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo adicional (1 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyendo con 0% a 15% de amoníaco metanólico 2N en cloroformo durante un período de 42 minutos) seguido por la cristalización a partir de acetonitrilo para proporcionar 389 mg de 6-amino-12-metil-8,9,11,12-tetrahidro-10*H*-[1,4]diazepino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-10-ona.

Parte F

Se agregó complejo borano THF (2,76 mL de una solución 1 M en THF) a una solución de 6-amino-12-metil-8,9,11,12-tetrahidro-10*H*-[1,4]diazepino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-10-ona (0,389 g, 1,38 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se calentó a reflujo durante seis horas. Un análisis mediante LC/MS indicó que la reacción estaba incompleta y se agregó complejo de borano tetrahidrofurano adicional (2,76 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche, se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con cloroformo y estuvo presente un sólido que se aisló mediante filtración para proporcionar 12-metil-9,10,11,12-tetrahidro-8*H*-[1,4]diazepino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina como un sólido amarillo.

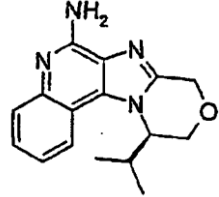
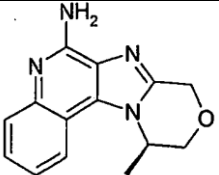
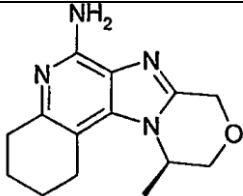
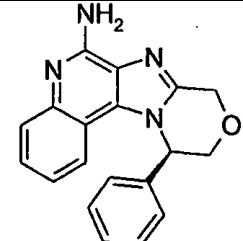
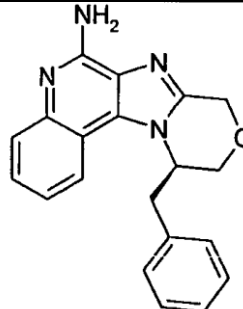
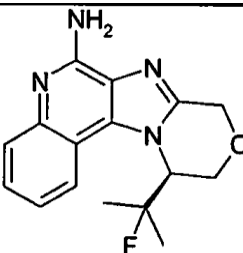
Parte G

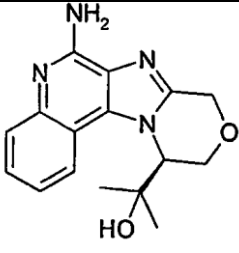
Se agregó secuencialmente trietilamina (1,4 g, 14 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (189,7 mg, 1,656 mmol) al material de la Parte F en DMF (15 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Un análisis mediante LC/MS mostró que no hubo reacción y se agregó cloruro de metanosulfonilo adicional (1 equivalente). Luego de la reacción se agitó durante una hora adicional, un análisis mediante LC/MS indicó la presencia de material de partida y se agregó cloruro de metanosulfonilo adicional (2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante otra hora y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyendo con 0% a 25% de amoníaco metabólico 2 N en cloroformo durante un período de 42 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida y la mezcla de producto resultante se hirvió en anhídrido trifluoroacético y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trató con hidróxido de sodio acuoso y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con 5% a 30% de disolvente B en tres minutos y 30% a 95% de disolvente B en siete minutos en donde el disolvente B es ácido fórmico 0,5% en acetonitrilo y disolvente A es ácido fórmico 0,5% en agua) usando un sistema de purificación HPLC obtenido de Shimadzu Corporation (con base en Kioto, Japón) para proporcionar 48 mg de sal de ácido fórmico de 12-metil-9-(metilsulfonil)-9,10,11,12-tetrahidro-8*H*-[1,4]diazepino[1',2':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17-8,15 (m, 1H), 7,64 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,28 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,56-5,52 (m, 1H), 4,80 (q, *J*=14,1 Hz, 2H), 3,81-3,57 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,9, 153,9, 152,2, 145,9, 129,6, 128,0, 127,6, 124,3, 123,0, 116,8, 54,0, 47,6, 46,1, 39,0, 33,1, 20,3; HRMS calc. para C₁₆H₁₉N₅O₂S: 346.1338. Encontrado: 346,1340.

Ejemplos de referencia 25-31

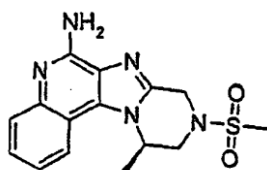
Los siguientes ejemplos son enantiómeros de los compuestos preparados en los ejemplos 1, 5, 6, 9, 10, 11 y 13 y se prepararon de acuerdo con los métodos indicados en la tabla siguiente usando el amino alcohol indicado en la tabla siguiente en vez de su enantiómero. Además del método y el amino alcohol usado para la síntesis, la tabla proporciona la estructura del ejemplo obtenido y sus datos de caracterización.

Ejemplo	Método de	Amino alcohol	Estructura	pf (°C)	Anal.
25	Ej. 1	(2 <i>R</i>)-2-Amino-3-metilbutan-1-ol		248-249	Calc. para C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O: C, 68,06; H, 6,43; N, 19,84. Encontrado: C, 67,86; H, 6,50; N, 19,89
26	Ej. 5	(<i>R</i>)-2-amino-1-propanol		280-282	Calc. para C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O: C, 66,13; H, 5,55; N, 22,03. Encontrado: C, 66,13; H, 5,53; N, 22,25
27	Ej. 6	No corresponde ^a		209-211	Calc. para C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O: C, 65,09; H, 7,02; N, 21,69. Encontrado: C, 65,01; H, 7,01; N, 21,64
28	Ej. 9	(2 <i>R</i>)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol		284-286	Calc. para C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O: C, 72,14; H, 5,10; N, 17,71. Encontrado: C, 71,80; H, 4,96; N, 17,56
29	Ej. 10	(2 <i>R</i>)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol		170-177	Calc. para C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O•0,25 H ₂ O: C, 71,73; H, 5,57; N, 16,73. Encontrado: C, 71,92; H, 5,60; N, 16,79
30	Ej. 11	(2 <i>S</i>)-2-amino-3-fluoro-3-metilbutan-1-ol		242-244	Calc. para C ₁₆ H ₁₇ FN ₄ O: C, 63,99; H, 5,71; N, 18,65. Encontrado: C, 63,78; H, 5,51; N, 18,52

31	Ej. 13	(2 <i>S</i>)-2-amino-3-metilbutano-1,3-diol clorhidrato		218-219	Calc. para C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₂ : C, 64,41; H, 6,08; N, 18,78. Encontrado: C, 64,09; H, 6,26; N, 18,60
----	--------	--	--	---------	---

Ejemplo de referencia 32

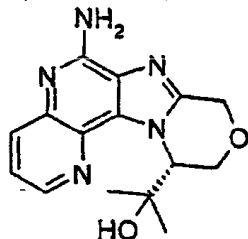
(11*R*)-11-Metil-9-(metilsulfonil)-8,9,10,11-tetrahidropirazino[1',2':1,2]-imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina



- 5 Los métodos descritos en las Partes A a H del ejemplo 23 se siguieron usando (*R*)-(+)-1,2-diaminopropano en vez de (*S*)-(-)-1,2-diaminopropano en la Parte A para proporcionar el compuesto del título como agujas blancuzcas, pf 258-261°C. Anal. calc. para C₁₅H₁₇N₅O₂S: C, 54,37; H, 5,17; N, 21,13. Encontrado: C, 53,99; H, 5,16; N, 21,15.

Ejemplo 33

2-[(11*R*)-6-Amino-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]-1,5-naftiridin-11-il]propan-2-ol



10

El compuesto del título se preparó a partir de (1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilpropilamina y 4-cloro-3-nitro[1,5]naftiridina tras las Partes C a I enumeradas para la preparación del Ejemplo 13 con la modificación de que la Parte H se llevó a cabo en CHCl₃ como el disolvente. La cromatografía del compuesto final (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó 2-[(11*R*)-6-amino-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]-1,5-naftiridin-11-il]propan-2-ol como un sólido blancuzco, pf 242-246°C.

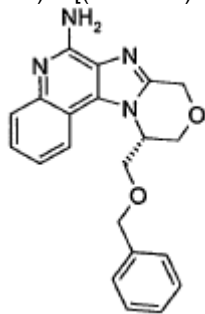
15

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (dd, *J*=1,5, 4,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J*=1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,18 (m, 2H), 5,00 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 4,43 (d, *J*=12,6 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J*=3,2, 12,6 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,10 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152,7, 147,9, 142,6, 140,4, 133,9, 132,7, 129,8, 122,5, 73,4, 64,9, 64,2, 62,0, 29,2, 26,5; MS (ESI) *m/z* 300 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₅H₁₇N₅O₂: C, 60,19; H, 5,72; N, 23,40. Encontrado: C, 59,93; H, 5,59; N, 23,35.

20

Ejemplo 34

(11S)-1-[(Benciloxi)metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



Parte A

Se disolvió metil *N*-tritol-L-serinato (3,61 g, 10,0 mmol), preparado mediante el método de Baldwin, *Tetrahedron*, 49, pp. 6309-6330, (1993), en 50 mL de CH₂Cl₂ seguido por la adición de 25 mL de solución de NaOH 50% acuosa. A la mezcla agitada se le agregó cloruro de benciltrimetilamonio (186 mg, 1,00 mmol) y bromuro de bencilo (1,20 mL, 10,0 mmol). Luego de agitar durante toda la noche, la mezcla se trató con 100 mL de agua helada. Luego que todo el hielo se derritió, se agregaron 100 mL de CH₂Cl₂ y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con otros 50 mL de CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 100 mL) y salmuera (3 x 50 mL). La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía (SiO₂, 10-20% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 3,22 g de metil O-bencil-*N*-tritol-L-serinato como un jarabe incoloro.

Parte B

Se disolvió metil O-bencil-*N*-tritol-L-serinato (2,94 g, 6,52 mmol) en 100 mL de Et₂O anhidro y la solución se enfrió hasta 0°C bajo N₂. Se agregó hidruro de aluminio litio (1,63 g, 42,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción luego se trató secuencialmente con 1,63 mL de H₂O, 1,63 mL de solución NaOH 15% y 4,90 mL de H₂O. Luego de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido blanco. El sólido se lavó con varias porciones de Et₂O y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 15-20% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2,78 g de (2*R*)-3-(benciloxi)-2-(tritolamino)propan-1-ol como un aceite incoloro.

Parte C

Una solución de (2*R*)-3-(benciloxi)-2-(tritolamino)propan-1-ol (2,68 g, 6,34 mmol) disuelta en 100 mL de CH₂Cl₂ se trató con trietilamina (1,00 mL, 7,19 mmol), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,08 g, 7,15 mmol) y DMAP (79 mg, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo N₂ durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se concentró y el material resultante se disolvió en 50 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O y salmuera. La porción orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 3,03 g de (2*S*)-1-(benciloxi)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-tritolpropan-2-amina como un jarabe incoloro.

Parte D

Se disolvió (2*S*)-1-(benciloxi)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-tritolpropan-2-amina (3,02 g, 5,62 mmol) en 60 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 9,1 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de N₂ y se agregó trifluoruro de boro dietil eterato (0,75 mL, 5,92 mmol) por goteo durante varios minutos. Luego de agitar durante 5 horas, la mezcla de reacción se trató con 85 mL de solución de NaOH 10% fría acuosa. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 0-5% metanol/CHCl₃) proporcionó 1,57 g de (2*S*)-1-(benciloxi)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-amina como un sólido blanco.

Parte E

Se disolvió (2*S*)-1-(benciloxi)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-amina (1,55 g, 5,25 mmol) en 60 mL de CH₂Cl₂ seco. Luego se agregó trietilamina (1,46 mL, 10,5 mmol) y 4-cloro-3-nitroquinolina (1,09 g, 5,25 mmol) y la reacción se agitó bajo N₂ durante 2 días. La mezcla de reacción luego se concentró y el material resultante se dividió entre 50 mL de CH₂Cl₂ y 50 mL de solución saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H₂O y salmuera. La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 0-10% acetato de etilo/CH₂Cl₂) proporcionó 1,81 g de *N*-[(1*S*)-2-(benciloxi)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]etil]-3-nitroquinolin-4-amina como un sólido amarillo.

Parte F

Se disolvió N-[(1S)-2-(benciloxi)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]etil]-3-nitroquinolin-4-amina (1,81 g, 3,88 mmol) en 30 mL de acetonitrilo y la solución se colocó en una botella de presión. Luego se agregó platino sobre carbono (5%, 180 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa). Luego de 5,5 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,66 g de N^t-[(1S)-2-(benciloxi)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]etil]quinolina-3,4-diamina como un sólido naranja.

Parte G

Se disolvió N^t-[(1S)-2-(benciloxi)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]etil]quinolina-3,4-diamina (1,66 g, 3,80 mmol) en 40 mL de 1,2-dicloroetano anhidro y la solución se agitó bajo N₂. Luego se agregó etil 2-cloroetanimidato clorhidrato (1,80 g, 11,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C. Luego de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se enfrió y se trató con 20 mL de solución de NaHCO₃ saturada. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 20-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1,61 g de 1-[(1S)-2-(benciloxi)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]etil]-2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina como un jarabe dorado.

Parte H

Se disolvió 1-[(1S)-2-(benciloxi)-1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]etil]-2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,61 g, 3,13 mmol) en 250 mL de CH₂Cl₂ anhidro y la solución se enfrió hasta -78°C bajo N₂. Se agregó una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (3,43 mL, 3,43 mmol) y la solución agitada se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se lavó sucesivamente con 50 mL de solución NaHCO₃ saturada y salmuera (4 x 50 mL). La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 0-3% metanol/CHCl₃) proporcionó 0,92 g de (1S)-11[(benciloxi)metil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina como un jarabe incoloro.

25 Parte I

Se disolvió (1S)-11[(benciloxi)metil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,92 g, 2,67 mmol) en 25 mL de CH₂Cl₂ y se trató con MCPBA (0,81 g, 57-86% de pureza). Luego de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se trató con 25 mL de CH₂Cl₂ y 25 mL de solución 5% de Na₂CO₃ y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con 10 mL adicionales de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con H₂O (20 mL) y salmuera (20 mL). La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,96 g de 5-óxido de (1S)-11[(benciloxi)metil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina como un sólido marrón claro.

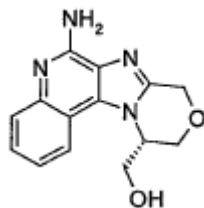
Parte J

Se disolvió 5-óxido de (1S)-11[(benciloxi)metil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,96 g, 2,67 mmol) en 25 mL de CH₂Cl₂ y se trató con 2,5 mL de solución NH₄OH acuosa concentrada. La mezcla se agitó rápidamente y luego se agregó cuidadosamente cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,51 g, 2,67 mmol). Se continuó la agitación rápida durante 2,5 horas. La mezcla de reacción luego se trató con 50 mL de CH₂Cl₂ y 25 mL de H₂O. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó sucesivamente con solución de Na₂CO₃ al 5% (3 x 25 mL), H₂O y salmuera. La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 15-25% CMA/CHCl₃) proporcionó una espuma marrón clara. La cristalización de acetato de etilo y una pequeña cantidad de metanol proporcionó (1S)-11[(benciloxi)metil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (420 mg) agujas blancas finas, *mp* 184,6-186,2°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 5H), 7,23 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,09 (d, *J*=15,7 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=15,7 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 4,55 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 4,38 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J*=2,4, 12,1 Hz, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151,7, 145,2, 144,6, 137,7, 131,5, 128,2, 127,5, 127,4, 126,5, 126,2, 126,1, 121,1, 120,0, 114,3, 72,3, 67,8, 64,5, 64,1, 53,3; MS (ESI) *m/z* 361 (M+H)⁺, Anal. Calc. para C₂₁H₂₀N₄O₂: C, 69,98; H, 5,59; N, 15,55, Encontrado: C, 69,65; H, 5,48; N, 15,52.

Ejemplo 35

[(11S)-6-Amino-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-il]metanol

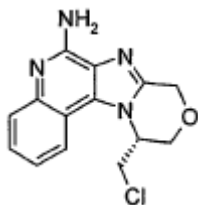


Se disolvió (11S)-11-[(benciloxi)metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (297 mg, 0,825 mmol) en 20 mL de metanol y la solución se colocó en una botella de presión. Se agregó paladio sobre carbono (10%, 230 mg) y 0,5 mL de HCl 3 M en etanol y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa). Luego de 18 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE . La almohadilla se enjuagó con metanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O y la solución se hizo básica mediante la adición de solución concentrada acuosa de NH₄OH. La solución acuosa se extrajo con MeOH/CH₂Cl₂ 10% varias veces y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 25-75% CMA/CHCl₃) proporcionó un polvo blanco. La cristalización a partir de acetato de etilo proporcionó 85 mg del compuesto del título como cristales blancos esponjosos, pf 238,6-239,8°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=1,0, 8,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,50 (dd, J=5,0, 6,6 Hz, 1H), 5,08 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,96 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,43 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J=2,0, 12,1 Hz, 1H), 3,86-3,69 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 151,7, 145,2, 144,6, 131,6, 126,5, 126,2, 126,1, 121,1, 120,2, 114,4, 64,6, 63,3, 59,5, 55,4; MS (ESI) m/z 271 (M+H)⁺, Anal. calc. para C₁₄H₁₄N₄O₂: C, 62,21; H, 5,22; N, 20,73. Encontrado: C, 61,98; H, 5,01; N, 20,73.

Ejemplo 36

(11R)-11-(Clorometil)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

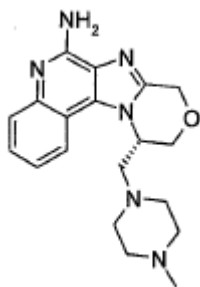


Se agregó cloruro de tionilo (1,5 mL, 20,7 mmol) puro a [(11S)-6-amino-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-il]metanol (280 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción amarilla casi homogénea se calentó hasta 70°C durante 2 horas y se volvió roja oscura. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. Mientras se mantenía la temperatura a 0°C., el pH de la mezcla se llevó hasta 14 mediante la adición de NaOH acuoso al 50%. La suspensión blanca resultante se extrajo con CHCl₃. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma tostada. La espuma tostada se suspendió con acetonitrilo y se filtró para proporcionar 185 mg del producto deseado como un sólido blanco, pf 230-232°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (dd, J=1,1, 8,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J=1,4, 7,0, 8,4 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J=1,4, 7,0, 8,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 5,27 (dt, J=2,9, 9,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J=16 Hz, 1H), 5,00 (d, J=16 Hz, 1H), 4,42 (d, J=13 Hz, 1H), 4,16 (br d, J=12 Hz, 1H), 4,07-3,93 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 151,7, 145,0, 144,7, 131,3, 126,7, 126,31, 126,28, 121,3, 119,6, 114,2, 64,7, 63,7, 54,5, 42,1; MS (APCI) m/z 289 (M+H)⁺, Anal. Calc. para C₁₄H₁₃ClN₄O: C, 58,24; H, 4,54; N, 19,40. Encontrado: C, 58,06; H, 4,31; N, 19,57.

Ejemplo 37

(11S)-11-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

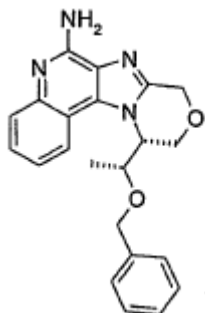


5 Se agregó metil piperazina (0,3 mL, 2,5 mmol) a un vial que contenía (11R)-11-(clorometil)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (90 mg, 0,31 mmol). El vial se colocó en un recipiente de acero inoxidable de alta presión y se calentó hasta 150°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El aceite marrón claro resultante se purificó mediante cromatografía (SiO₂, 0-30% CMA/CHCl₃). El aceite resultante se suspendió en acetonitrilo para producir un sólido que se aisló mediante filtración para proporcionar 18 mg del producto deseado como un sólido tostado, pf 187-190°C.

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=7,0, 8,3 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 5,10 (d, J=16 Hz, 1H), 5,00 (d, J=16 Hz, 1H), 4,46 (d, J=12 Hz, 1H), 4,02 (br d, J=12 Hz, 1H), 3,34-2,50 (m, 10H), 2,31 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 151,6, 145,4, 144,1, 131,4, 126,7, 126,2, 125,8, 121,1, 120,3, 114,2, 64,5, 64,1, 57,0, 54,1, 52,1, 51,8, 44,7; MS (APCI) m/z 353 (M+H)⁺, Anal. calc. para C₁₉H₂₄N₆O•1,4 H₂O: C, 60,43; H, 7,15; N, 22,25. Encontrado: C, 60,25; H, 7,09; N, 22,33.

Ejemplo 38

(11R)-11-[(1R)-1-(benciloxi)etil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



15

Parte A

Se disolvió metil L-treoninato clorhidrato (16,9 g, 100 mmol), preparado por el método de Lall, *J. Org. Chem.*, 67, pp. 1536-1547, en 200 mL de CH₂Cl₂ anhidro y la solución se enfrió a 0°C bajo N₂. Luego se agregó trietilamina (27,8 mL, 200 mmol) seguido por trifenilmetilcloruro (27,9 g, 100 mmol) y la reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se filtró y el sólido resultante se enjuagó con varias porciones de CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el jarabe resultante se disolvió en 150 mL de acetato de etilo y luego se lavó sucesivamente con 100 mL de solución NaHCO₃ saturada acuosa, 100 mL de solución de ácido cítrico acuosa al 10%, 50 mL de H₂O y 50 mL de salmuera. La porción orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un jarabe. El jarabe se trató con 200 mL de hexanos y la mezcla se agitó rápidamente durante toda la noche para proporcionar un sólido blanco. El disolvente se decantó y el sólido se lavó con una porción adicional de hexanos. La mezcla se filtró y el sólido blanco aislado se secó bajo vacío durante varios días para proporcionar metil N-tritil-L-treoninato (32,4 g) como un polvo pegajoso blanco.

25

Parte B

30 Se cargó un matraz de 250-mL, de fondo redondo, bajo una atmósfera de N₂, con hidruro de sodio (dispersión de aceite 60%, 772 mg, 19,3 mmol). El hidruro de sodio se lavó con 3 porciones de hexanos para eliminar el aceite y luego se agregaron 8 mL de DMF anhidro seguido por bromuro de bencilo (3,38 mL, 28,4 mmol). La solución se enfrió hasta 0°C y luego una solución de metil N-tritil-L-treoninato (4,83 g, 12,9 mmol) disuelta en 12 mL de DMF se agregó por goteo a través de una cánula durante 5 minutos. Luego se agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se trató con solución de Na₂CO₃ acuosa saturada y 200 mL de Et₂O y las capas se separaron. La porción orgánica

35

se lavó sucesivamente con H₂O (5 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 5-10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 4,61 g de metil *O*-bencil-*N*-tritol-L-treoninato como un jarabe incoloro.

Parte C

- 5 Se disolvió etil *O*-bencil-*N*-tritol-L-treoninato (4,61 g, 9,91 mmol) en 100 mL de Et₂O anhidro y la solución se enfrió hasta 0°C bajo N₂. Se agregó hidruro de litio aluminio (2,28 g, 60 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se trató secuencialmente con 2,28 mL de H₂O, 2,28 mL de solución de NaOH al 15% y 6,84 mL de H₂O. Luego de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido blanco. El sólido se lavó con varias porciones de Et₂O y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 10-20% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 4,34 g de (2*R*,3*R*)-3-(benciloxi)-2-(tritolamino)butan-1-ol como un jarabe incoloro.

Parte D

- 15 Una solución de (2*R*,3*R*)-3-(benciloxi)-2-(tritolamino)butan-1-ol (4,33 g, 9,91 mmol) disuelta en 150 mL de CH₂Cl₂ se trató con trietilamina (1,52 mL, 10,9 mmol), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,65 g, 10,9 mmol) y DMAP (122 mg, 1,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo N₂ durante toda la noche. La mezcla de reacción luego se concentró y el material resultante se disolvió en 50 mL de CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. La porción orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 5-10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 3,26 g de (2*R*,3*R*)-3-(benciloxi)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-tritolbutan-2-amina como un sólido blanco.

20 Parte E

- 25 Se disolvió (2*R*,3*R*)-3-(benciloxi)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-*N*-tritolbutan-2-amina (3,26 g, 5,92 mmol) en 75 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 9,6 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de N₂ y se agregó trifluoruro de boro dietil eterato (790 µL, 5,92 mmol) por goteo durante varios minutos. Luego de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se trató con 90 mL de solución fría, acuosa de NaOH 10%. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 0-5% metanol/CHCl₃) proporcionó 1,83 g de (2*R*,3*R*)-3-(benciloxi)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]butan-2-amina como un sólido blanco.

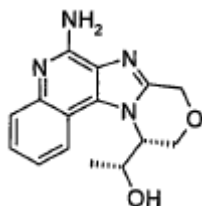
Parte F

- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-3-nitroquinolina y (2*R*,3*R*)-3-(benciloxi)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]butan-2-amina tras las Partes E a J enumeradas para la preparación de ejemplo 34. La cromatografía (SiO₂, 10-40% CMA/CHCl₃) proporcionó una espuma naranja clara. La cristalización a partir de acetato de etilo proporcionó (11*R*)-11-[(1*R*)-1-(benciloxi)etil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina como un sólido blancuzco, pf 189,0-190,8°C.

- 35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J*=1,0, 8,4 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 3H), 6,58 (s, 2H), 5,07 (d, *J*=15,7 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=15,7 Hz, 1H), 4,55 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 4,48 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 4,36 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 4,14-4,04 (m, 2H), 1,13 (d, *J*=6,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151,7, 145,2, 144,7, 138,0, 132,2, 128,0, 127,3, 127,2, 126,3, 125,9, 120,8, 120,7, 114,8, 73,5, 70,1, 64,0, 63,6, 56,5, 15,4; MS (ESI) *m/z* 375 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₂H₂₂N₄O₂: C, 70,57; H, 5,92; N, 14,96. Encontrado: C, 70,55; H, 5,77; N, 15,15.

Ejemplo 39

(1*R*)-1-[(11*R*)-6-Amino-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-11-il]etanol



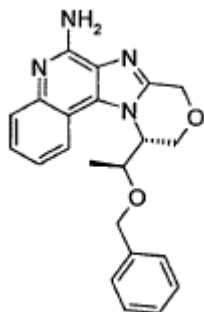
- 45 Se disolvió (11*R*)-11-[(1*R*)-1-(Benciloxi)etil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (512 mg, 1,37 mmol) en 30 mL de metanol y la solución se colocó en una botella a presión. Se agregó paladio sobre

carbono (10%, 200 mg) y 2,5 mL de HCl 3 M en etanol y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa). Después de 24 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtro CELITE. La almohadilla se enjuagó con metanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O y la solución se hizo básica por la adición de solución de NH₄OH acuosa concentrada. La solución acuosa de 10% de MeOH/CHCl₃ varias veces y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 25-50% CMA/CHCl₃) proporcionó un polvo blancuzco. La cristalización a partir de acetato y metanol dio 353 mg del compuesto de título en forma de agujas blancas, pf 215,3-218,6°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=1,0, 8,3 Hz, 1H), 7,42 (ddd, *J*=1,3, 7,0, 8,3 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J*=1,2, 7,1, 8,1 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,41 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 4,93 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,53 (d, *J*=12,4 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,05 (dd, *J*=3,3, 12,4 Hz, 1H), 1,02 (d, *J*=6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 151,8, 145,3, 144,6, 132,1, 126,4, 126,3, 126,0, 120,8, 120,2, 114,8, 65,9, 64,0, 62,8, 57,9, 18,3; MS (ESI) *m/z* 285 (M+H)⁺. Anal. Calculado para C₁₅H₁₆N₄O₂·0,5H₂O: C, 61,42; H, 5,84; N, 19,10. Encontrado: C, 61,30; H, 5,58; N, 19,07.

Ejemplo 40

(11*R*)-11-[(1*S*)-1-(benciloxi)etil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina



Parte A

Un matraz de fondo redondo de 500 mL se cargó con metil *N*-tritol-L-treoninato (3,75 g, 10,0 mmol), ácido benzoico (2,44 g, 20,0 mmol) y trifetilfosfina (5,24 g, 20,0 mmol). Se agregó THF anhidro (50 mL) y la solución se enfrió hasta 0°C bajo N₂ con agitación. Se agregó una solución al 40% de dietilazodicarboxilato en tolueno (9,06 mL, 20,0 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de solución acuosa de NaHCO₃ saturada. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se dejó secar sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. El jarabe amarillo se disolvió en 25 mL de Et₂O y luego se trató con hexanos hasta que se formó un precipitado blanco. El sólido se quitó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite amarillo. La cromatografía (SiO₂, 33-100% CH₂Cl₂/hexanos) proporcionó 1,24 g de metil *O*-benzoil-*N*-tritol-L-alotreoninato como sólido incoloro.

Parte B

Se trató una solución de metil *O*-benzoil-*N*-tritol-L-alotreoninato (1,24 g, 2,59 mmol) disuelta en 15 mL de metanol anhidro con 0,1 mL de una solución al 25% de metóxido de sodio en metanol. La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ durante 2 días. La reacción se trató luego con 10 mL de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se quitó el metanol a presión reducida. La mezcla de reacción se trató luego con 30 mL de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido incoloro. La cristalización a partir de acetato de etilo y hexanos dio metil *N*-tritol-L-alotreoninato (0,60 g) en forma de cristales incoloros.

Parte C

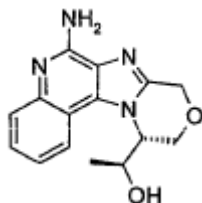
Se preparó (2*R*,3*S*)-3-(benciloxi)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]butan-2-amina a partir de metil *N*-tritol-L-alotreoninato siguiendo las Partes B a E enumeradas para la preparación del Ejemplo 38. El producto se obtuvo en forma de un jarabe incoloro.

Parte D

El compuesto del título se preparó a partir de (2*R*,3*S*)-3-(benciloxi)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]butan-2-amina y 4-cloro-3-nitroquinolina y (2*R*,3*S*)-3-(benciloxi)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]butan-2-amina siguiendo las Partes E a J enumeradas para la preparación del Ejemplo 34. La cromatografía (SiO₂, 10-30% CMA/CHCl₃) proporcionó una espuma naranja claro. La cristalización a partir de acetonitrilo dio (11*R*)-11-[(1*S*)-1-(benciloxi)etil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina como cristales esponjosos blancos, pf 86,6-89,7°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*=1,0, 8,3 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 4H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,11 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 5,04 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 4,97 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J*=1,6, 12,2 Hz, 1H), 4,37 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 4,09 (d, *J*=12,0 Hz, 1H), 1,21 (d, *J*=6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 150,7, 145,3, 143,6, 136,9, 130,8, 126,8, 126,1, 126,0, 125,3, 125,0, 119,7, 119,6, 113,7, 73,6, 69,2, 63,0, 62,8, 56,2, 14,9; MS (ESI) *m/z* 375 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₂H₂₂N₄O₂: C, 70,57; H, 5,92; N, 14,96. Encontrado: C, 70,40; H, 5,91; N, 15,01.

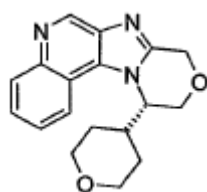
Ejemplo 41

(1S)-1-[(11*R*)-6-amino-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-11-il]etanol

Se disolvió (11*S*)-11-[(1*R*)-1-(Benciloxi)etil]-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina (512 mg, 1,37 mmol) en 30 mL de metanol y la solución se colocó en una botella a presión. Se agregó paladio sobre carbono (10%, 200 mg) y 2,5 mL de HCl 3 M en etanol y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa). Después de 24 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con metanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O y la solución se hizo básica por la adición de solución de NH₄OH acuosa concentrada. La solución acuosa se extrajo con 10% de MeOH/CHCl₃ varias veces y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 25-75% CMA/CHCl₃) proporcionó un polvo blancuzco. La cristalización a partir de acetato y metanol dio 125 mg del compuesto deseado en forma de un sólido esponjoso blanco, pf 207,6-208,7°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=0,8, 8,3 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J*=1,1, 7,1, 8,2 Hz, 1H), 7,23 (ddd, *J*=1,2, 7,0, 8,1 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,03 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 5,02 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 4,94 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,42 (dd, *J*=2,0, 12,0 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,09 (dd, *J*=3,6, 12,0 Hz, 1H), 1,12 (d, *J*=6,6 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 152,3, 146,8, 145,1, 132,5, 126,9, 126,7, 126,6, 121,4, 121,1, 115,5, 67,0, 64,5, 64,1, 58,7, 20,1; MS (ESI) *m/z* 285 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₅H₁₆N₄O₂: C, 63,37; H, 5,67; N, 19,71. Encontrado: C, 63,16; H, 5,54; N, 19,49.

Ejemplo 42

(1*S*)-11-Tetrahidro-2*H*-piran-4-il-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]-imidazo[4,5-*c*]quinolina

Una solución de metil tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato (13,3 mL, 100 mmol) en 400 mL de Et₂O anhidro se enfrió hasta -78°C bajo N₂. Se agregó luego gota a gota una solución de 1,23 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexanos (90 mL, 111 mmol) a la solución agitada durante 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante unos 60 minutos adicionales y luego se trató con 100 mL de solución de tartrato de sodio de potasio acuosa saturada y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 50 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 25-75% de acetato de etilo/hexanos) dio 6,64 g de tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído en forma de un líquido incoloro.

Parte B

Un matraz de fondo redondo de 500 mL, bajo una atmósfera de N₂, se cargó con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 2,33 g, 58,3 mmol). El hidruro de sodio se lavó con 3 porciones de hexanos para quitar el aceite y después se agregaron 200 mL de THF anhidro. Luego se agregó el bromuro de metiltrifenilfosfonio (20,8 g,

58,3 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo, bajo N₂ durante 120 minutos. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído (5,54 g, 48,6 mmol) a la mezcla de reacción amarilla por medio de una jeringa y se continuó agitando durante toda la noche. Se agregó solución de NaHCO₃ acuosa saturada (100 mL) y 200 mL de Et₂O a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido pegajoso. El sólido se suspendió en una mezcla de Et₂O y pentano. Se quitaron los sólidos por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida a 0°C para proporcionar un líquido incoloro. La cromatografía (SiO₂, 20% Et₂O/pentano) proporcionó 1,70 g de 4-viniltetrahidro-2*H*-piran como un líquido incoloro.

Parte C

10 Un matraz de 500 mL de fondo redondo se cargó con ferricianuro de potasio (III) (15,0 g, 45,6 mmol), 2,5-difenil-4,6-bis(9-*O*-dihidroquinidil)pirimidina ((DHQD)₂-PYR) (132 mg, 0,15 mmol) y K₂CO₃ (6,29 g, 45,6 mmol). Se agregó una mezcla 1:1 de alcohol *tert*-butílico/H₂O (150 mL) y la suspensión se agitó bajo N₂. Se agregó una solución de 0,25 M de OsO₄ en tolueno (0,60 mL, 0,15 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Después de agitar durante 60 minutos, se agregó 4-viniltetrahidro-2*H*-piran (1,70 g, 15,2 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Luego se agregó Na₂S₂O₅ sólido (22,5 g) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Luego se agregó CH₂Cl₂ (150 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 10% de metanol/CHCl₃) proporcionó 2,11 g de (1*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletano-1,2-diol en forma de un aceite incoloro.

20 **Parte D**

Una solución de (1*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletano-1,2-diol (2,40 g, 16,2 mmol) en 60 mL de CH₂Cl₂ se enfrió hasta 0°C bajo N₂. Se agregó 2,6-lutidina (3,77 mL, 32,4 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,57 g, 17,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con solución de NH₄Cl acuosa saturada y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó sucesivamente con solución de 3,5% de NaH₂PO₄ (2x), H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 20% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 3,29 g de (1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletanol en forma de un aceite incoloro.

Parte E

30 Una solución de (1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletanol (3,29 g, 12,7 mmol) en 60 mL de CH₂Cl₂ se enfrió hasta 0°C bajo N₂. Luego se agregó trietilamina (3,58 mL, 25,7 mmol) y posteriormente cloruro de metanosulfonilo (2,57 g, 17,0 mmol) y DMAP (61 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con solución de NaHCO₃ acuosa saturada y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó sucesivamente con 3,5% de NaH₂PO₄ de solución acuosa (2x), H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,29 g de (1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletil metanosulfonato en forma de aceite incoloro.

Parte F

40 Una solución de (1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletil metanosulfonato (4,29 g, 12,7 mmol) en 40 mL de DMF se trató con azida de sodio (1,00 g, 15,2 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 12 horas y después hasta 80°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material resultante se disolvió en 50 mL de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con H₂O (3 x 25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 10-25% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1,60 g de [[(2*S*)-2-azido-2-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletil]oxi](*tert*-butil)-dimetilsilano en forma de un aceite incoloro y 1,50 g de (1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletil metanosulfonato recuperado. El material de partida recuperado se sometió nuevamente a las condiciones de reacción para proporcionar 0,59 g adicionales de producto.

Parte G

50 [[(2*S*)-2-Azido-2-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletil]oxi](*tert*-butil)dimetilsilano (2,19 g, 7,68 mmol) se disolvió en 25 mL de metanol y la solución se colocó en una botella a presión. Luego se agregó paladio sobre carbono (10%, 250 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con metanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 1,94 g de (1*S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletanamina en forma de un jarabe incoloro.

Parte H

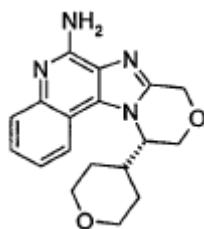
El compuesto de título se preparó a partir de 4-cloro-3-nitroquinolina y (1*S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-iletanamina siguiendo las Partes E a H para la preparación del Ejemplo 34. La cromatografía (SiO₂, 2-10% de metanol/CHCl₃) proporcionó un polvo blanco. La cristalización a partir del acetato de etilo proporcionó (1*S*)-

11-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de cristales incoloros, pf 234.0-237,0°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,23 (ddd, *J*=1,2, 7,0, 8,1 Hz, 1H), 5,18 (d, *J*=16,0 Hz, 1H), 5,07 (d, *J*=3,9 Hz, 1H), 5,02 (d, *J*=16,0 Hz, 1H), 4,49 (d, *J*=12,6 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J*=3,1, 12,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J*=3,2, 11,3 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J*=3,5, 11,3 Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 3H), 1,10 (d, *J*=13,2 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 148,6, 144,8, 144,3, 136,5, 132,6, 130,7, 127,2, 127,0, 121,4, 117,9, 67,6, 67,5, 64,5, 64,3, 57,7, 29,4, 28,5; MS (ESI) *m/z* 310 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₈H₁₉N₃O₂: C, 69,88; H, 6,19; N, 13,58. Encontrado: C, 69,87; H, 6,23; N, 13,46.

Ejemplo 43

10 (11*S*)-11-Tetrahidro-2*H*-piran-4-il-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]-imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina

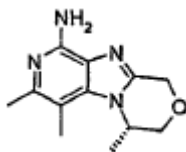


El compuesto del título se preparó a partir de 800 mg de (11*S*)-11-tetrahidro-2*H*-piran-4-il-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina siguiendo las Partes I a J enumeradas para la preparación del Ejemplo 34. La cromatografía (SiO₂, 25-50% CMA/CHCl₃) del compuesto del título proporcionó un sólido marrón claro. El sólido se disolvió en 20 mL de metanol y se trató con aproximadamente 200 mg de de carbón activado. Después de calentar a reflujo durante 60 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de la almohadilla de celite. La almohadilla se enjuagó con metanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La cristalización a partir de metanol proporcionó 305 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco esponjoso, pf 240,4-243,4°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=0,6, 8,3 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J*=0,9, 7,4, 8,0 Hz, 1H), 7,28 (ddd, *J*=1,0, 7,1, 8,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,10 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 4,95 (d, *J*=15,8 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,44 (d, *J*=12,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J*=2,9, 12,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J*=3,3, 11,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J*=3,3, 11,3 Hz, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 3H), 1,11 (d, *J*=13,3 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152,3, 146,2, 145,2, 132,0, 126,9, 126,8, 126,7, 121,5, 120,8, 115,2, 67,7, 67,5, 64,5, 64,3, 57,4, 29,5, 28,5; MS (ESI) *m/z* 325 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₈H₂₀N₄O₂•0,25 H₂O: C, 65,74; H, 6,28; N, 17,04. Encontrado: C, 65,62; H, 6,25; N, 17,21.

Ejemplo de referencia 44

(4*S*)-4,6,7-Trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3',4':4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-9-amina



Parte A
Una solución de 2,4-dicloro-5,6-dimetil-3-nitropiridina (5,0 g, 22,6 mmol) en 50 mL de DMF seco se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de N₂. Se agregaron secuencialmente trietilamina (6,3 mL, 45,2 mmol) y L-alaninol (2,1 mL, 27,1 mmol). Después de aproximadamente 15 minutos, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se calentó hasta 35°C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido naranja-marrón. El sólido resultante se dividió entre 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de H₂O. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó secuencialmente con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 40-60% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó (2*S*)-2-[(2-cloro-5,6-dimetil-3-nitropiridin-4-il)amino]propan-1-ol (3,62 g) en forma de una sólido naranja.

Parte B

El (2*S*)-2-[(2-cloro-5,6-dimetil-3-nitropiridin-4-il)amino]propan-1-ol (3,62 g, 13,9 mmol) se disolvió en 30 mL de piridina seca bajo una atmósfera de N₂, cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,52 g, 16,7 mmol) y DMAP (0,17 g, 1,39 mmol) se agregaron secuencialmente y la reacción se calentó hasta 50°C y se agitó durante toda la noche. La

mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo resultante se dividió entre 50 mL de acetato de etilo y 50 mL de H₂O. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se pasó a través de un tapón de SiO₂, eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂, acetato de etilo y hexanos, para proporcionar N-((1S)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-5,6-di- metil-3-nitropiridin-4-amina (4,79 g) en forma de un aceite naranja.

Parte C

Una botella a presión se cargó con platino sobre carbono (5%, 1,16 g) y luego una solución de N-((1S)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-5,6-di-metil-3-nitropiridin-4-amina (4,79 g, 12,8 mmol) disuelta en 125 mL de tolueno. La mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 48 PSI (3,3 x 10⁵ Pa). Después de 6 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con tolueno y CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar N^A-((1S)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-5,6-dimetilpiridina-3,4-diamina (4,39 g) en forma de un aceite naranja.

Parte D

Se disolvió N^A-((1S)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-cloro-5,6-dimetilpiridina-3,4-diamina (2,85 g, 8,29 mmol) en 100 mL de 1,2-dicloroetano seco y la solución se enfrió hasta 0°C mientras se agitaba bajo una atmósfera de N₂. Se agregaron secuencialmente trietilamina (2,3 mL, 16,58 mmol) y cloruro de cloroacetilo (0,92 mL, 11,60 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días y posteriormente se calentó hasta 70°C durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con solución de NaHCO₃ saturada (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido marrón. La cromatografía (SiO₂, 20-50% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1-((1S)-2[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-4-cloro-2-(clorometil)-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,44 g) en forma de un aceite sólido.

Parte E

Se disolvió 1-((1S)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-4-cloro-2-(clorometil)-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (440 mg, 1,09 mmol) en 10 mL de THF y la solución amarilla se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de N₂. Una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,42 mL) se agregó lentamente y la reacción se dejó calentar a 0°C durante toda la noche. La reacción se calentó luego con 20 mL de NaHCO₃ saturado y 20 mL de CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con salmuera (4 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-[4-cloro-2-(clorometil)-6,7-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]propan-1-ol (314 mg) en forma de un sólido. El sólido tostado se disolvió en 10 mL de THF anhidro. La solución amarilla resultante se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de N₂. Luego se agregó *terc*-butóxido de potasio sólido (116 mg, 1,42 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se dividió entre 20 mL de CH₂Cl₂ y 20 mL de solución de NaHCO₃ saturada. La capas se separaron y la porción orgánica se lavó secuencialmente con 20 mL de solución de NaHCO₃ saturada y 20 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (4S)-9-cloro-4,6,7-trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3',4':4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazina (270 mg) en forma de un sólido naranja.

Parte F

Un vial de microondas cónico se cargó con una solución de (4S)-9-cloro-4,6,7-trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3',4':4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazina (270 mg, 1,07 mmol) disuelto en 3,5 mL de 2,2,2-trifluoroetanol. Se agregó 4-metoxibencilamina (1,4 mL, 10,7 mmol) y clorhidrato de piridina (620 mg, 5,35 mmol) y el vial se selló. La solución se calentó en un microondas Emrys Optimizer (Personal Chemistry) a 160°C durante 120 minutos. El disolvente se quitó a presión reducida, y el residuo resultante se dividió entre 20 mL de CH₂Cl₂ y 20 mL de 10% Na₂CO₃ acuoso. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con 10% de solución de Na₂CO₃ acuosa y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presiones reducidas para proporcionar un aceite bruto. La cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó (4S)-*N*-(4-metoxibencil)-4,6,7-trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3',4':4,5]-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-9-amina (350 mg) en forma de un jarabe naranja.

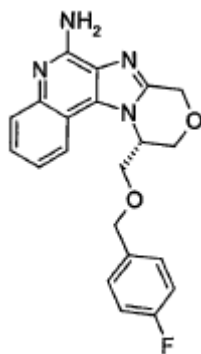
Parte G

Se disolvió (4S)-*N*-(4-metoxibencil)-4,6,7-trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3',4':4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-9-amina (350 mg, 0,99 mmol) se disolvió en 15 mL de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se quitó a presión reducida para proporcionar un residuo naranja que se trató luego con 30 mL de solución de NaOH al 10% acuosa y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se extrajo luego con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido naranja. La cromatografía (SiO₂, 10-30% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blancuzco. La cristalización a partir de acetonitrilo proporcionó (4S)-4,6,7-trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3',4':4,5]imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-9-amina (115 mg) en forma de un polvo blanco, pf 264-267°C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 5,71 (s, 2H), 4,97 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 149,3, 146,2, 145,2, 137,8, 125,0, 103,3, 68,9, 65,0, 49,8, 22,0, 20,6, 12,7; MS (ESI) m/z 233 (M+H) $^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: C, 62,05; H, 6,94; N, 24,12. Encontrado: C, 61,81; H, 6,93; N, 24,23.

5 Ejemplo 45

(11S)-11-[[4-Fluorobencil)oxi]metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



Parte A

- 10 Se agregó (11S)-11-[(benciloxi)metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (7,5 g, 22 mmol) a la mezcla de metanol (270 mL) y cloruro de acetilo (3,0 mL, 43 mmol) en una botella a presión. Luego se agregó paladio sobre carbono (10%, 1,5 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo H_2 a 48 PSI ($3,3 \times 10^5$ Pa). Después de 11 días, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con metanol. Los filtrados combinados se trataron con 2 mL de 50% de solución de NaOH acuosa y la
- 15 mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite naranja. La cromatografía (SiO_2 , 0-30% CMA/ CHCl_3) proporcionó un aceite que se concentró a partir de acetonitrilo bajo presión reducida para proporcionar 2,0 g de (11S)-11-hidroximetil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina como un sólido tostado.

Parte B

- 20 Un matraz de fondo redondo de 100 mL, bajo una atmósfera de N_2 , se cargó con hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 72 mg, 1,78 mmol). El hidruro de sodio se lavó con 3 porciones de hexanos para quitar el aceite y después se agregaron 20 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó (11S)-11-hidroximetil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (413 mg, 1,62 mmol). Después de agitar durante 75 minutos, se agregó bromuro de 4-fluorobencilo (215 μL , 1,78 mmol). La reacción se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente durante toda la noche. Después de 20 la mezcla de reacción se trató con 20
- 25 mL de solución de NaHCO_3 saturada y 20 mL de acetato de etilo y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (11S)-11-[[4-fluorobencil)oxi]metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (580 mg) en forma de un sólido vidrioso amarillo claro.

30 Parte C

- Se disolvió (11S)-1-[[4-fluorobencil)oxi]metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (700 mg, 1,93 mmol) en 25 mL de CHCl_3 y se trató con MCPBA (570 mg, 77% máx.). La reacción se dejó agitar durante la noche y después se agregó 10 mL de solución de 2% de Na_2CO_3 acuosa y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con CHCl_3 (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-óxido de (11S)-11-[[4-fluorobencil)oxi]metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (732 mg) en forma de una
- 35 espuma naranja.

Parte D

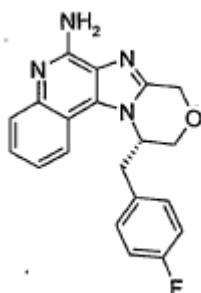
- Se disolvió 5-óxido de (11S)-11-[[4-fluorobencil)oxi]metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino-[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (732 mg, 1,93 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2 y se trató con 5 mL de solución de NH_4OH concentrada. La mezcla se agitó rápidamente y luego se agregó cuidadosamente cloruro de *p*-toluensulfonilo (370 mg, 1,93 mmol). Se continuó con agitación rápida durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con 5 mL de H_2O y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (2 x 50 mL) y posteriormente salmuera (50 mL). La
- 40 capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido naranja

bruto. La cromatografía (SiO₂, 10-30% CMA/CHCl₃) proporcionó 236 mg de (11S)-11-[[4-(4-fluorobencil)oxi]metil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina en forma de un sólido tostado, pf 134-137°C.

- 5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,68 (s, 2H), 5,10 (d, J=15,6 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,97 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,87 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J=12,1 Hz, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 162,0 (d, J=243,3 Hz), 152,2, 145,7, 145,0, 134,3, 132,0, 130,1 (d, J=8,1 Hz), 127,0, 126,7, 126,5, 121,5, 120,5, 115,4 (d, J=21,3 Hz), 114,7, 72,0, 68,1, 65,0, 64,6, 53,8; MS (APCI) m/z 379 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₁H₁₉FN₄O₂•0,50 H₂O: C, 65,11; H, 5,20; N, 14,46. Encontrado: C, 65,16; H, 5,04; N, 14,42.

Ejemplo 46

- 10 (11S)-11-(4-Fluorobencil)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

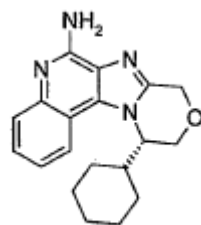


- 15 El compuesto del título se preparó a partir de (2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propan-1-ol, que se preparó a partir de 4-fluoro-L-fenilalanina usando el método descrito por McKennon y Meyers, *J. Org. Chem.*, 58, págs. 3568-3571, (1993), y 3-cloro-4-nitroquinolina siguiendo las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con las siguientes modificaciones. La Parte E se llevó a cabo de acuerdo con la modificación descrita en la Parte C del Ejemplo 11 y la Parte F se llevó a cabo en CHCl₃. La cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blancuzco. La cristalización a partir de etanol dio (11S)-11-(4-fluorobencil)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina como un sólido blanco, pf 170-172°C.

- 20 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,19 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,66 (s, 2H), 5,27 (d, J=10,2 Hz, 1H), 5,08 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,26 (dd, J=3,7, 14,0 Hz, 1H), 2,51 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 161,6 (d, J=242,8 Hz), 152,3, 145,5, 145,1, 132,9, 131,7, 131,6 (d, J=7,9 Hz), 127,0, 126,9, 126,7, 121,6, 120,6, 115,8 (d, J=21,2 Hz), 114,9, 65,1, 65,0, 55,0, 37,2; MS (ESI) m/z 349 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₀H₁₇FN₄O: C, 68,95; H, 4,92; N, 16,08. Encontrado: C, 68,67; H, 4,86; N, 15,85.

Ejemplo 47

- (11S)-11-Ciclohexil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

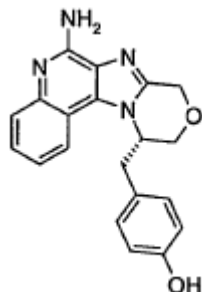


- 30 El compuesto del título se preparó a partir de (2S)-2-amino-2-ciclohexiletanol, que se preparó a partir de ácido (2S)-amino(ciclohexil)etanoico usando el método descrito por McKennon y Meyers, *J. Org. Chem.*, 58, págs. 3568-3571, (1993), y 3-cloro-4-nitroquinolina tras las Partes A a G enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con las siguientes modificaciones. La Parte E se llevó a cabo de acuerdo con la modificación descrita en la Parte C del Ejemplo 11 y la Parte F se llevó a cabo en CHCl₃. La cristalización a partir de 1,2-dicloroetano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco, pf 228-230°C.

- 35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=1,1, 8,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,58 (s, 2H), 5,08 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,93 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,41 (d, J=12,6 Hz, 1H), 4,06 (dd, J=3,1, 12,6 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,15 (m, 3H), 0,84 (m, 1H); MS (ESI) 323 m/z (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₉H₂₂N₄O: C, 70,78; H, 6,88; N, 17,38. Encontrado: C, 70,58; H, 6,66; N, 17,34.

Ejemplo 48

4-[[[(1S)-6-Amino-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-il]metil]fenol



5 Parte A

4-[(2S)-2-Amino-3-hidroxiopropil]fenol (26,8 g, 90,8 mmol), preparado por medio del método de McKennon y Meyers, *J. Org. Chem.*, 58, págs. 3568-3571, (1993), se resuspendió en 200 mL de CH₂Cl₂ seco bajo una atmósfera de N₂. La solución se enfrió hasta 0°C y se trató secuencialmente con trietilamina (50 mL, 363 mmol) y 3-cloro-4-nitroquinolina (15,79 g, 75,7 mmol). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante toda la noche. Luego se agregó la 3-cloro-4-nitroquinolina adicional (2,54 g, 12,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró luego para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillo. Se obtuvo producto adicional lavando el filtrado con solución de NaHCO₃ saturada (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para hasta un sólido amarillo precipitado de la solución. El sólido amarillo se aisló por filtración y se combinó con la primera cosecha para proporcionar 21,69 g de 4-[(2S)-3-hidroxi-2-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]propil]fenol.

Parte B

Se disolvió 4-[(2S)-3-hidroxi-2-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]propil]fenol (21,69 g, 64,5 mmol) en 100 mL de piridina seca y se trató con cloruro de butildimetilsililo (22,4 g, 148 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (0,79, 6,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ y se calentó hasta 40°C. Después de 2,5 días, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo naranja resultante se dividió entre 200 mL de acetato de etilo y 200 mL de H₂O. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó secuencialmente con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]bencil)etil]-3-nitroquinolin-4-amina (25,24 g) en forma de un sólido naranja.

Parte C

Se disolvió N-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]bencil)etil]-3-nitroquinolin-4-amina (25,24 g, 44,45 mmol) en 300 mL de tolueno y la solución se colocó en una botella a presión. Luego se agregó platino sobre carbono (5%, 1,47 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo H₂ a 35 PSI (2,4 x 10⁵ Pa). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con tolueno y acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar N⁴-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]bencil)etil]quinolina-3,4-diamina (23,46 g) en forma de una espuma naranja.

Parte D

Se disolvió N⁴-[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]bencil)etil]quinolina-3,4-diamina (23,46 g, 43,6 mmol) se disolvió en 400 mL de 1,2-dicloroetano seco y la solución amarilla se agitó bajo N₂. Luego se agregó el clorhidrato de 2-cloroetanimidoato (13,8 g, 87,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego y se trató con 300 mL de solución de NaHCO₃ saturada. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó secuencialmente con solución de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 10-60% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1-[[[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]bencil)etil]-2-(clorometil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (21,11 g) en forma de una espuma marrón.

Parte E

Se disolvió 1-[[[(1S)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]bencil)etil]-2-(clorometil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (21,1 g, 35,4 mmol) en 1,5 L de CH₂Cl₂ seco bajo N₂. La solución naranja se enfrió hasta -78°C y una solución de 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (106 mL) se agregó a los 30 minutos. La

mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó luego secuencialmente con solución de NaHCO₃ saturada y salmuera (4 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite rojo. La cromatografía (SiO₂, 20-40% CMA/CHCl₃) proporcionó 14 g de un aceite marrón viscoso que luego se disolvió en CH₂Cl₂ y la solución se lavó repetidamente con salmuera (7 x). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma tostada. La purificación adicional por cromatografía de columna (SiO₂, 3-6% de metanol/CH₂Cl₂) proporcionó 5 g de un sólido blancuzco. El sólido se agitó en 150 mL de 1,2-dicloroetano de reflujo y después se enfrió para producir un precipitado. El sólido se aisló por filtración para proporcionar 2,1 g de 4-[(11S)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-ilmetil]fenol en forma de un sólido blanco.

Parte F

Se suspendió 4-[(11S)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-ilmetil]fenol (2,62 g, 7,91 mmol) en 50 mL CH₂Cl₂ seco y se agitó bajo N₂. La solución se trató con trietilamina (2,2 mL, 15,8 mmol) y anhídrido acético (0,89 mL, 9,45 mmol). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se trató con 50 mL de H₂O. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(11S)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-ilmetil]fenil acetato (2,95 g) en forma de un sólido blanco.

Parte G

Se disolvió 4-[(11S)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-ilmetil]fenil acetato (2,95 g, 7,91 mmol) en 80 mL de CHCl₃ y se trató con MCPBA (2,33 g, 77% máx.). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se trató con 25 mL de una solución de 2% de Na₂CO₃ y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (4 x 20 mL). Las capas orgánicas combinada se lavaron con 20 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-[(11S)-5-oxido-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-il]metil]fenil acetato (3,08 g) en forma de un sólido tostado.

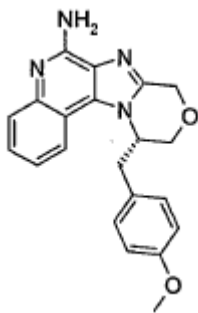
Parte H

Se disolvió 4-[(11S)-5-oxido-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-il]metil]fenil acetato (3,08 g, 7,91 mmol) en 100 mL de CH₂Cl₂ y se trató con 10 mL de solución de hidróxido de amonio concentrada. La mezcla se agitó rápidamente y luego se agregó cuidadosamente cloruro de *p*-toluensulfonilo (1,51 g, 7,91 mmol). La agitación rápida continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató luego con 20 mL de H₂O y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO₃ saturada. Se agregó metanol a la capa orgánica para asistir en solubilidad. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. La cromatografía (SiO₂, 20-40% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido amarillo. Este material se disolvió en 100 mL 6 N de HCl acuoso y la solución se calentó a 50°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con hidróxido de amonio concentrado hasta pH=11 y luego se diluyó con 200 mL de H₂O. La solución se extrajo con una mezcla 9:1 de CH₂Cl₂/metanol (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. La cristalización a partir de etanol que contiene HCl proporcionó clorhidrato de 4-[(11S)-6-amino-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-il]metil]fenol (0,47 g) en forma de un sólido blancuzco, *mp* >240°C (grad).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 8,80 (br s, 2H), 8,27 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,32 (m, 1H), 5,19 (d, *J*=15,9 Hz, 1H), 5,06 (d, *J*=15,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,07 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 156,4, 149,1, 148,3, 133,8, 133,4, 130,3, 129,5, 125,6, 125,0, 124,5, 121,6, 118,5, 115,4, 112,3, 64,3, 55,6, 48,5, 36,7; MS (ESI) *m/z* 347 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₀H₁₈N₄O₂•HCl•0,75 EtOH: C, 61,87; H, 5,67; N, 13,42; Cl, 8,49. Encontrado: C, 61,46; H, 5,69; N, 13,06; Cl, 8,25.

Ejemplo 49

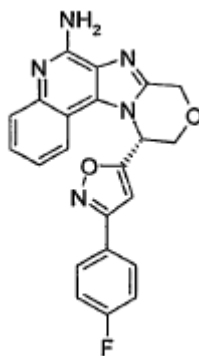
(11S)-11-(4-Metoxibencil)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo-[4,5-c]quinolin-6-amina



5 Se disolvió 4-[[[(11S)-6-amino-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-11-il]metil]fenol (80 mg, 0,231 mmol) en 3 mL de DMF seco y se trató con carbonato de cesio (150 mg, 0,462 mmol) bajo N₂. La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar 85°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se quitó luego de la fuente de calor y se agregó yodometano (14 µL, 0,231 mmol). La mezcla de reacción se calentó nuevamente hasta 85°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se trató con 3 mL de metanol. El disolvente se quitó a presión reducida, y el residuo naranja-marrón resultante se dividió entre 10 mL de CH₂Cl₂ y 10 mL de H₂O. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido naranja (80 mg). La cromatografía (SiO₂, 5-25% CMA/CHCl₃) proporcionó el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido amarillo, pf 115-130°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=0,8, 8,3 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,60 (s, 2H), 5,21 (m, 1H), 5,10 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,07 (m, 1H); MS (ESI) m/z 361 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 50

(11R)-11-[3-(4-Fluorofenil)isoxazol-5-il]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



Parte A

20 *tert*-Butil (4S)-4-etinil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (2,15 g, 9,55 mmol), preparado por medio del método de Serrat et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, págs. 3417-3430, (1999), se disolvió en 10 mL de etanol y se trató con 10 mL de HCl 3 M en etanol. La solución se calentó hasta 85°C durante 3 horas y luego se concentró para proporcionar 1,16 g de clorhidrato de (2S)-2-aminobut-3-in-1-ol en forma de un sólido blanco.

Parte B

25 Se preparó (11S)-11-etinil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina a partir de clorhidrato de (2S)-2-aminobut-3-in-1-ol y 3-cloro-4-nitroquinolina siguiendo las Partes A a E enumeradas para la preparación del Ejemplo 1 con la siguiente modificación. La Parte E se llevó a cabo de acuerdo con la modificación descrita en la Parte C del Ejemplo 11. La cromatografía (5% de metanol/CHCl₃) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido blanquecino.

Parte C

30 Una solución de oxima de 4-fluorobenzaldehído (222 mg, 1,60 mmol) disuelta en 3 mL de DMF se trató con *N*-clorosuccinimida (212 mg, 1,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó 25 mL de acetato de etilo y se lavó luego con H₂O (4 x 20 mL). La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar cloruro de 4-fluoro-*N*-hidroxibencenocarboximidoilo en forma de un sólido blanco. El material se disolvió en 10 mL de CH₂Cl₂ y la solución

se enfrió hasta 0°C. Luego se agregó una solución de (11S)-11-etinil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (190 mg, 0,76 mmol) disuelta en 3 mL of CH₂Cl₂ y posteriormente trietilamina (318 µL, 2,29 mmol). La reacción se dejó entibiar hasta alcanzar temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía (0-2% metanol/CHCl₃) proporcionó (11R)-11-[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido marrón claro.

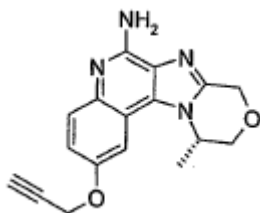
Parte D

El compuesto del título se preparó a partir de (11R)-11-[3-(4-fluorofenil)isoxazol-5-il]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina siguiendo las Partes F y G enumeradas para preparación del Ejemplo 1. La cromatografía (SiO₂, 10-35% CMA/CHCl₃) proporcionó un polvo blancuzco. La cristalización a partir de acetato de etilo con una pequeña cantidad de metanol proporcionó un compuesto en forma de cristales de ámbar, pf 261,0-262,0°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (m, 2H), 7,71 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=0,9, 8,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,13 (ddd, J=1,2, 7,0, 8,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 5,23 (d, J=15,7 Hz, 1H), 5,13 (d, J=15,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J=12,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J=3,1, 12,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 170,1, 163,2 (d, J=248 Hz), 161,1, 151,7, 144,83, 144,75, 131,8, 129,0 (d, J=8,6 Hz), 126,6, 126,4, 126,1, 124,4, 120,9, 120,0, 116,0 (d, J=21,9 Hz), 114,1, 101,4, 67,2, 64,9, 52,0; MS (ESI) m/z 402 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₂H₁₆FN₅O₂•0,50 C₄H₈O₂: C, 64,71; H, 4,53; N, 15,72. Encontrado: C, 64,49; H, 4,65; N, 15,83.

Ejemplo 51

(11S)-11-Metil-2-(prop-2-iniloxi)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

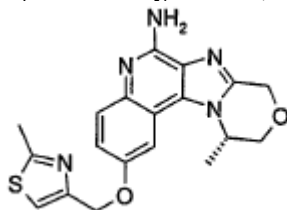


Una solución de (11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol (100 mg, 0,370 mmol) disuelta en 15 mL de DMF se trató con carbonato de cesio (241 mg, 0,740 mmol) y bromuro de propargilo (49 mg, 0,410 mmol) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla marrón oscura luego se vertió en 150 mL de H₂O y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró para proporcionar un sólido marrón oscuro. La cromatografía (SiO₂, 0-30% CMA/CHCl₃) seguido por cristalización a partir de acetato de etilo proporcionó 51 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco, pf 184-186°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,37 (br s, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,10 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,96 (d, J=15,6 Hz, 1H), 4,93 (d, J=1,9 Hz, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,60 (t, J=1,9 Hz, 1H), 1,60 (d, J=6,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 151,6, 150,4, 145,0, 139,8, 130,9, 127,3, 126,7, 116,8, 114,2, 103,1, 79,3, 78,1, 68,2, 64,6, 55,7, 49,8, 19,1; MS (APCI) m/z 309 (M+H)⁺. Anal. calc. para C¹⁷H¹⁶N⁴O²•0,5 C₄H₈O₂: C, 64,76; H, 5,72; N, 15,90. Encontrado: C, 64,94; H, 5,47; N, 16,10.

Ejemplo 52

(11S)-11-Metil-2-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

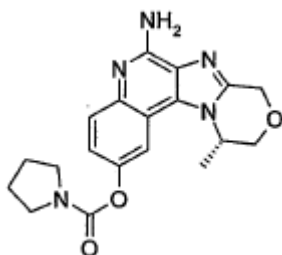


Una solución de (11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol (500 mg, 1,85 mmol) disuelta en 15 mL de DMF se trató con carbonato de cesio (1,80 g, 5,55 mmol), 4-clorometil-2-metil-tiazol clorhidrato (375 mg, 2,03 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (715 mg, 2,22 mmol). Luego de agitar durante toda la noche a 50°C, la mezcla marrón oscura se vertió en 150 mL de H₂O y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (3 x 75 mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. La cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blancuzco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 237 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco, pf 105-107°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d,

$J=2,7$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=2,7, 9,1$ Hz, 1H), 6,35 (br s, 2H), 5,25 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 5,09 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,54 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 165,6, 152,7, 151,5, 150,3, 145,0, 139,6, 130,9, 127,4, 126,7, 117,6, 116,9, 114,3, 102,8, 68,2, 65,6, 64,6, 49,8, 19,0, 18,6; MS (APCI) m/z 382 (M+H) $^+$, Anal. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,75 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2 \cdot 0,33\text{H}_2\text{O}$: C, 58,88; H, 5,28; N, 19,26. Encontrado: C, 58,62; H, 4,96; N, 19,10.

Ejemplo 53

(11S)-6-Amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-2-il pirrolidino-1-carboxilato

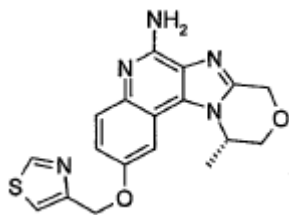


Una solución de (11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol (500 mg, 1,85 mmol) disuelta en 15 mL de DMF se trató con carbonato de cesio (1,80 g, 5,55 mmol) y cloruro de pirrolidinacarbonilo (275 mg, 2,03 mmol). Luego de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla marrón clara se vertió en 150 mL de H_2O y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl_3 (3 x 75 mL) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. La cromatografía (SiO_2 , 0-20% CMA/ CHCl_3) proporcionó un sólido blancuzco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 122 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco, pf 218-219°C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=2,5, 9,0$ Hz, 1H), 6,57 (br s, 2H), 5,09 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,95 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 4H), 1,54 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 152,5, 151,4, 145,2, 145,1, 142,0, 130,9, 126,6, 126,6, 121,4, 113,9, 112,1, 68,2, 64,5, 49,8, 46,1, 45,9, 25,2, 24,3, 18,8; MS (APCI) m/z 368 (M+H) $^+$. Anal. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 62,11; H, 5,76; N, 19,06. Encontrado: C, 61,82; H, 5,63; N, 18,97.

Ejemplo 54

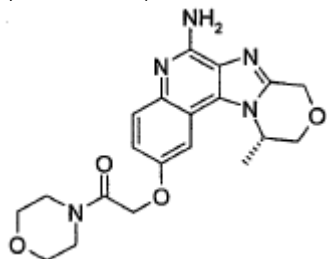
(11S)-11-Metil-2-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



Una solución de (11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol (500 mg, 1,85 mmol) disuelta en 15 mL de DMF se trató con carbonato de cesio (1,80 g, 5,55 mmol), 4-clorometil tiazol clorhidrato (345 mg, 2,03 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (715 mg, 2,22 mmol). Luego de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla marrón se vertió en 150 mL de H_2O y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl_3 (3 x 75 mL) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. La cromatografía (SiO_2 , 0-20% CMA/ CHCl_3) proporcionó un sólido blancuzco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 179 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco, pf 240-242°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,16 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=2,6, 9,1$ Hz, 1H), 6,35 (br s, 2H), 5,36 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 5,09 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J=15,5$ Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 1,52 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 154,4, 152,8, 152,7, 150,3, 145,0, 139,6, 130,9, 127,3, 126,7, 118,0, 116,9, 114,3, 102,8, 68,2, 65,6, 64,5, 49,8, 18,9; MS (APCI) m/z 368 (M+H) $^+$, sup.+ . Anal. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 58,84; H, 4,66; N, 19,06. Encontrado: C, 58,88; H, 4,63; N, 19,29.

Ejemplo 55

(11S)-11-Metil-2-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

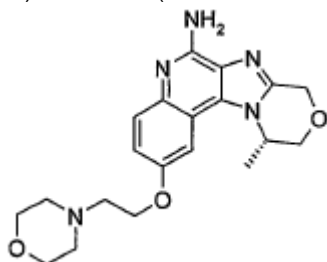


Una solución de (11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol (500 mg, 1,85 mmol) disuelta en 15 mL de DMF se trató con carbonato de cesio (1,80 g, 5,55 mmol) y 2-bromo-1-morfolin-4-il-etanona (462 mg, 2,03 mmol). Luego de agitar durante toda la noche a 75°C, la mezcla marrón se vertió en 150 mL de H₂O y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (3 x 75 mL) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blancuzco. La cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blancuzco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 272 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco, pf 226-228°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=2,7, 9,1 Hz, 1H), 6,37 (br s, 2H), 5,09 (m, 2H), 4,95 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,46-3,63 (m, 8H), 1,55 (d, J=6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 166,2, 152,4, 150,3, 145,0, 139,6, 130,8, 127,2, 126,7, 116,6, 114,2, 102,7, 68,2, 66,6, 66,0, 64,6, 49,8, 44,8, 41,5, 19,0; MS (APCI) m/z 398 (M+H)⁺, Anal. calc. para C₂₀H₂₃N₅O₄: C, 60,44; H, 5,83; N, 17,62. Encontrado: C, 60,58; H, 5,64; N, 17,67.

Ejemplo 56

(11S)-11-Metil-2-(2-morfolin-4-iletoxi)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

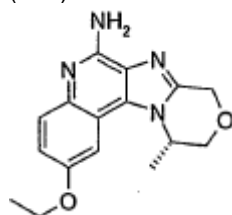


Una solución de (11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol (500 mg, 1,85 mmol) disuelta en 15 mL de DMF se trató con carbonato de cesio (1,80 g, 5,55 mmol), 4-(2-cloroetil) morfolina clorhidrato (378 mg, 2,03 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (715 mg, 2,22 mmol). Luego de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla marrón clara se vertió en 150 mL de H₂O y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (3 x 75 mL) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blancuzco. La cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blancuzco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 262 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco, pf 186-188°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=2,7, 9,1 Hz, 1H), 6,33 (br s, 2H), 5,16 (m, 1H), 5,09 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,96 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 4H), 2,75 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,52-5,49 (m, 4H), 1,57 (d, J=6,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 152,9, 150,2, 145,0, 139,4, 130,8, 127,4, 126,7, 116,7, 114,3, 102,2, 68,2, 66,0, 65,5, 64,6, 57,0, 53,5, 49,7, 18,9; MS (ESI) m/z 384 (M+H)⁺; Anal. calc. para C₂₀H₂₅N₅O₃: C, 62,65; H, 6,57; N, 18,26. Encontrado: C, 62,82; H, 6,39; N, 18,49.

Ejemplo 57

(11S)-2-Etoxi-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

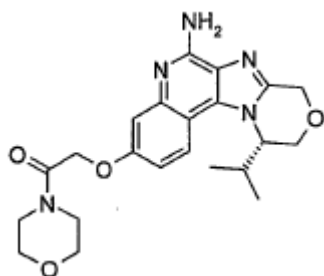


Una solución de (11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (500 mg, 1,85 mmol) disuelta en 15 mL de DMF se trató con carbonato de cesio (1,80 g, 5,55 mmol) y yoduro de etilo (346 mg, 2,03 mmol). Luego de agitar durante toda la noche a 75°C, la mezcla marrón clara se vertió en 150 mL de H₂O y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (3 x 75 mL) y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. La cromatografía (SiO₂, 0-20% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blancuzco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 101 mg del compuesto del título como un sólido blancuzco, pf 187-188°C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*=2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,30 (br s, 2H), 5,14 (m, 1H), 5,09 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 4,95 (d, *J*=15,5 Hz, 1H), 4,21-4,07 (m, 4H), 1,57 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,39 (t, *J*=7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,0, 150,2, 144,9, 139,3, 130,8, 127,3, 126,7, 116,5, 114,4, 102,1, 68,2, 64,6, 63,1, 49,8, 18,9, 14,6; MS (ESI) *m/z* 299 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₆H₁₈N₄O₂: C, 64,41; H, 6,08; N, 18,78. Encontrado: C, 64,18; H, 5,89; N, 18,60.

Ejemplo 58

(11S)-11-Isopropil-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]-oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina

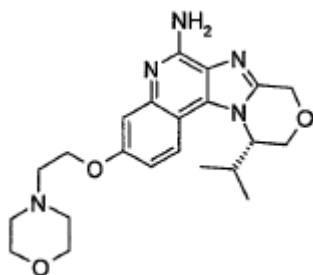


Una solución de (11S)-6-amino-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-ol (0,30 g, 1,0 mmol) disuelta en 5 mL de DMF se trató con carbonato de cesio (1,0 g, 3,0 mmol) y 4-(bromoacetil)morfolina (0,23 g, 1,1 mmol). Luego de agitar durante 18 horas a 65°C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con H₂O (100 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. La cromatografía (SiO₂, 0-15% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blanco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 0,18 g del compuesto del título como cristales blancos, pf 137-139°C.

MS (APCI) *m/z* 426 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₂H₂₇N₅O₄•1,5 H₂O: C, 58,39; H, 6,68; N, 15,48. Encontrado: C, 58,77; H, 7,36; N, 15,76.

Ejemplo 59

(11S)-11-Isopropil-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina

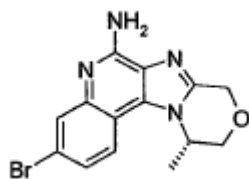


Una solución de (11S)-6-amino-11-isopropil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-3-ol (0,30 g, 1,0 mmol) disuelta en 5 mL de DMF se trató con carbonato de cesio (1,0 g, 3,0 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,30 g, 1,0 mmol) y una solución de 4-(2-cloroetil)morfolina clorhidrato (0,21 g, 1,1 mmol). Luego de agitar durante 18 horas a 65°C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se lavó con H₂O (100 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. La cromatografía (SiO₂, 0-15% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blanco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 110 mg del compuesto del título como blanco, pf 194-195°C.

MS (APCI) *m/z* 412 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₂H₂₉N₅O₃•0,25 H₂O: C, 63,52; H, 7,15; N, 16,83. Encontrado: C, 63,53; H, 6,96; N, 16,69.

Ejemplo 60

(11S)-3-Bromo-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina



Parte A

5 Un matraz Morton de 2 L de tres cuellos equipado con agitador de varilla se cargó con 7-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina (28,75 g, 100 mmol), DMF anhidro (200 mL) y trietilamina (28 mL, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y una solución de L-alaninol (7,51 g, 0,1 mol) en 100 mL de DMF se agregó lentamente. Luego de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se trató con solución de K₂CO₃ saturada acuosa (100 ml) y H₂O (800 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 horas para producir un precipitado amarillo. Se recogió el sólido amarillo mediante filtración al vacío y se secó con succión para proporcionar 30,9 g de
10 (2*S*)-2-[7-bromo-3-nitroquinolin-4-il)amino]propan-1-ol como cristales amarillos claros.

Parte B

15 Una solución de (2*S*)-2-[(7-bromo-3-nitroquinolin-4-il)amino]propan-1-ol (30,0 g, 92,0 mmol) disuelta en 100 mL de piridina anhidra se trató con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (15,2 g, 101,2 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (112 mg, 0,92 mmol). Luego de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N₂, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se dividió entre CH₂Cl₂ (500 mL) y H₂O (500 mL). Las capas se separaron y la porción orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 40,5 g de 7-bromo-*N*-((1*S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-3-nitro-quinolin-4-amina como un sólido amarillo cristalino.

Parte C

20 Un matraz Parr de 2 L de acero inoxidable se cargó con platino sobre carbono (5%, 4,0 g) y 10 mL de acetonitrilo. Luego se agregó una solución de 7-bromo-*N*-((1*S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-3-nitro-quinolin-4-amina (40,5 g, 92,0 mmol) disuelta en 1 L de acetonitrilo. La mezcla de reacción se colocó en un hidrogenador Parr y se agitó bajo H₂ a 45 PSI (3,1 x 10⁵ Pa) durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con 200 mL adicionales de acetonitrilo y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 33,4 g de 7-bromo-*N*⁴-
25 ((1*S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)quinolina-3,4-diamina como un sólido amarillo.

Parte D

30 Un matraz Morton de 1L de tres cuellos equipado con agitador de varilla se cargó con 7-bromo-*N*⁴-((1*S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)quinolina-3,4-diamina (33,4 g, 81,0 mmol) y 1,2-dicloroetano (400 mL) y la mezcla se agitó bajo N₂. Luego se agregó etil 2-cloroetanimidato clorhidrato (29,1 g, 184,0 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante 3 días. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con CHCl₃ (500 mL) y solución de NaHCO₃ saturada acuosa (700 mL). Las capas se separaron y la porción orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 38 g de 7-bromo-1-((1*S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina como un sólido dorado.

Parte E

35 Un matraz Morton de 2L de tres cuellos equipado con agitador mecánico se cargó con 7-bromo-1-((1*S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-(clorometil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (38,0 g, 81,0 mmol) y 1,2-dicloroetano (900 mL) y la mezcla se enfrió hasta 1°C. Una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (90 mL, 90 mmol) se agregó lentamente durante 1,5 horas. La temperatura de reacción se mantuvo a 1-2°C durante la adición. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 2 días. La reacción se trató con solución de K₂CO₃ saturada acuosa (500 mL) y H₂O (400 mL). Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido tostado. La cromatografía (SiO₂, 0-6% metanol/CH₂Cl₂) proporcionó 12,5 g de (11*S*)-3-bromo-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolina como un sólido blancuzco que se usó sin purificación adicional. Se cristalizó una muestra pequeña a partir de acetonitrilo para proporcionar
45 cristales blancos, pf 207-209°C.

MS (APCI) *m/z* 318 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₄H₁₂BrN₃O•1,0 H₂O: C, 50,02; H, 4,20; N, 12,50. Encontrado: C, 50,19; H, 3,86; N, 12,16.

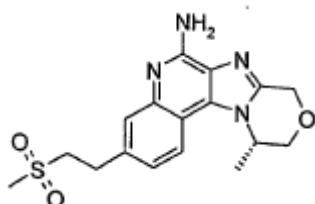
Parte F

Un matraz Morton de 2 L de tres cuellos equipado con un agitador mecánico se cargó con (11S)-3-bromo-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (9,12 g, 28,7 mmol) y CH₂Cl₂ (500 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y luego se agregó MCPBA (10,35 g, 50% pureza) lentamente en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó lentamente una solución de NH₄OH concentrada acuosa (200 mL) a la mezcla de reacción seguido por la adición cuidadosa de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (6,29 g, 33,0 mmol) en porciones pequeñas. La reacción se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción luego se trató con H₂O (500 mL) y se mantuvo la agitación vigorosa durante 2 horas. Las capas se dejaron separar y se formó un precipitado tostado. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica, que contenía el precipitado, se filtró para proporcionar 6,0 g de (11S)-3-bromo-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina como un sólido tostado. El producto se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

MS (APCI) *m/z* 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

(11S)-1-Metil-3-[2-(metilsulfonil)etil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina



Parte A

Se cargó un vial de centelleo con acetato de paladio (35,2 mg, 0,165 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (96 mg, 0,32 mmol), DMF anhidro (1,0 mL) y trietilamina (1,31 mL, 9,4 mmol). La solución naranja homogénea luego se agregó a una solución de (11S)-3-bromo-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (1,00 g, 3,14 mmol) disuelta en 20 mL de DMF anhidro seguido por la adición de una solución de metil vinil sulfona (400 mg, 3,77 mmol) disuelta en 1,0 mL de DMF anhidro. La mezcla se transfirió a un recipiente de vidrio y el recipiente se purgó con N₂, se selló y se calentó hasta 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta secarse a presión reducida para proporcionar un sólido dorado. El sólido se trató con CH₂Cl₂ y solución de K₂CO₃ saturada acuosa y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró hasta secarse para proporcionar un sólido. La cromatografía (SiO₂, 0-15% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blanco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 0,5 g de (11S)-11-metil-3-[(*E*)-2-(metilsulfonil)etenil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina como cristales blancos, *pf* 249-250°C.

MS (APCI) *m/z* 344 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₇H₁₇N₃O₃S: C, 59,46; H, 4,99; N, 12,24. Encontrado: C, 59,54; H, 4,75; N, 12,06.

Parte B

Una botella Parr de vidrio de 250 mL se cargo con paladio sobre carbono (10%, 0,04 g) y 2 mL de etanol. Luego se agregó una solución de (11S)-11-metil-3-[(*E*)-2-(metilsulfonil)etenil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (0,45 g, 1,31 mmol) disuelta en 125 mL de etanol. La mezcla de reacción se colocó en un hidrogenador Parr y se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa) durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con etanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,45 g de (11S)-11-metil-3-[2-(metilsulfonil)etil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina como un sólido blanco.

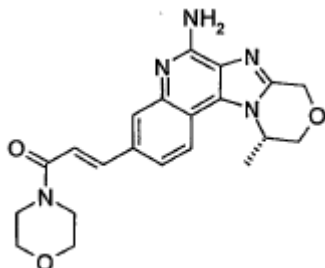
Parte C

Un matraz de 200 mL de fondo redondo se cargó con (11S)-11-metil-3-[2-(metilsulfonil)etil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolina (0,45 g, 1,31 mmol) y CH₂Cl₂ (75 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y luego se agregó MCPBA (0,45 g, 50% pureza) lentamente en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se agregó lentamente una solución de NH₄OH concentrada acuosa (25 mL) a la mezcla de reacción seguido por la adición cuidadosa de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,27 g, 1,44 mmol). La reacción se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción luego se trató con H₂O (100 mL) y se mantuvo una agitación vigorosa durante 2 horas. Luego se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. La cromatografía (SiO₂, 0-15% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blanco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 0,12 g de (11S)-11-metil-3-[2-(metilsulfonil)etil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina como un sólido blanco, cristalino, *pf* 205-206°C.

MS (APCI) m/z 361 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₇H₂₀N₄O₃S•0,66 H₂O: C, 54,84; H, 5,77; N, 15,05. Encontrado: C, 54,78; H, 5,68; N, 15,04.

Ejemplo 62

5 (11S)-11-Metil-3-[(1E)-3-morfolin-4-il-3-oxoprop-1-enil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

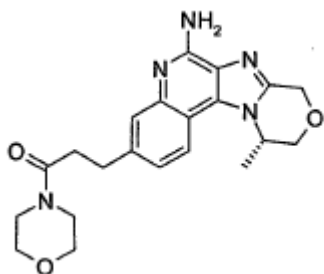


10 Se cargó un vial de centelleo con acetato de paladio (22 mg, 0,10 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (61 mg, 0,20 mmol), DMF anhidro (1,0 mL) y trietilamina (0,4 mL, 3,0 mmol). La solución homogénea naranja luego se agregó a una solución de (11S)-3-bromo-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (333 mg, 1,00 mmol) disuelta en 10 mL de DMF anhidro seguido por la adición de una solución de 4-acrililormolina (169 mg, 1,20 mmol) disuelta en 1,0 mL de DMF anhidro. La mezcla se transfirió a un recipiente de vidrio y el recipiente se purgó con N₂, se selló y se calentó hasta 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta secarse a presión reducida para proporcionar un sólido dorado. El sólido se trató con CH₂Cl₂ y solución de K₂CO₃ saturada acuosa y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró hasta secarse para proporcionar un sólido marrón claro. La cromatografía (SiO₂, 0-15% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido tostado que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 250 mg del compuesto del título como cristales beige, *mp*>250°C.

15 MS (APCI) m/z 394 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₁H₂₃N₅O₃•0,3 CH₃OH: C, 63,47; H, 6,05; N, 17,38. Encontrado: C, 63,62; H, 5,89; N, 17,15.

Ejemplo 63

20 (11S)-11-Metil-3-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina

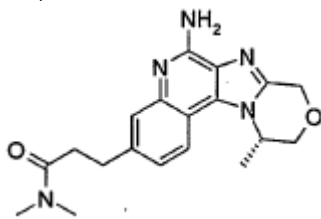


25 Una botella Parr de vidrio de 250 mL se cargo con paladio sobre carbono (10%, 0,05 g) y 2 mL de etanol. Luego se agregó una solución de (11S)-11-metil-3-[(1E)-3-morfolin-4-il-3-oxoprop-1-enil]-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (0,25 g, 0,63 mmol) disuelta en 125 mL de una mezcla 1:1 de metanol/etanol. La mezcla de reacción se colocó en un hidrogenador Parr y se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa) durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con paladio sobre carbono adicional (10%, 0,05 g) y se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa) durante 3 días. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con metanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. La cromatografía (SiO₂, 0-15% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blanco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 111 mg del compuesto del título como cristales blancos, *mp* 245-247°C.

30 MS (APCI) m/z 396 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₂₁H₂₅N₅O₃: C, 63,78; H, 6,37; N, 17,71. Encontrado: C, 63,81; H, 6,31; N, 17,73.

Ejemplo 64

3-[(11S)-6-Amino-1-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-3-il]-N,N-dimetilpropanamida



Parte A

5 Un vial de centelleo se cargó con acetato de paladio (22 mg, 0,10 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (61 mg, 0,20 mmol), DMF anhidro (1,0 mL) y trietilamina (0,4 mL, 3,0 mmol). La solución homogénea naranja luego se agregó a una solución de (11S)-3-bromo-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (333 mg, 1,00 mmol) disuelta en 10 mL de DMF anhidro seguido por la adición de una solución de *N,N*-dimetilacrilamida (120 mg, 1,20 mmol) disuelta en 1,0 mL de DMF anhidro. La mezcla se transfirió a un recipiente de vidrio y el recipiente se purgó con N₂, se selló y se calentó hasta 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta secarse a presión reducida para proporcionar un sólido dorado. El sólido se trató con CH₂Cl₂ y solución de K₂CO₃ saturada acuosa y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró hasta secarse para proporcionar un sólido marrón claro. La cromatografía (SiO₂, 0-15% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blanco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 210 mg del (2E)-3-[(11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-3-il]-N,N-dimetilprop-2-enamida como cristales blancuzcos, pf >250°C.

15 MS (APCI) *m/z* 352 (M+H)⁺.

Parte B

20 Una botella Parr de vidrio de 250 mL se cargó con paladio sobre carbono (10%, 0,05 g) y 2 mL de etanol. Luego se agregó una solución de (2E)-3-[(11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-3-il]-N,N-dimetilprop-2-enamida (210 mg, 0,60 mmol) disuelta en 50 mL de etanol. La mezcla de reacción se colocó en un hidrogenador Parr y se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa) durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con paladio sobre carbono adicional (10%, 0,05 g) y se agitó bajo H₂ a 50 PSI (3,4 x 10⁵ Pa) durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de agente de filtración CELITE. La almohadilla se enjuagó con metanol y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. La cromatografía (SiO₂, 0-15% CMA/CHCl₃) proporcionó un sólido blanco que se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 120 mg de 3-[(11S)-6-amino-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-3-il]-N,N-dimetilpropanamida como cristales blancos, pf 235-237°C.

25 MS (APCI) *m/z* 354 (M+H)⁺. Anal. calc. para C₁₉H₂₃N₅O₂•0,5 H₂O: C, 62,97; H, 6,67; N, 19,32. Encontrado: C, 62,65; H, 6,68; N, 19,01.

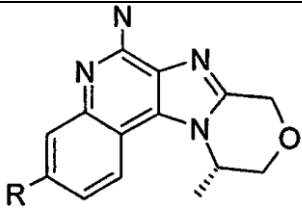


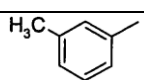
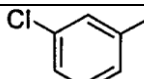
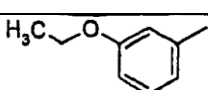
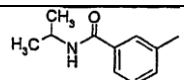
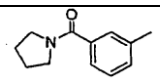
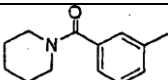
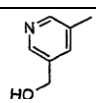
Ejemplos 65-73

30 Una solución de (11S)-3-bromo-11-metil-10,11-dihidro-8H-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4,5-c]quinolin-6-amina (16 mg, 0,10 mmol) en 7:3 volumen:volumen (v:v) cloroformo:metanol (2 mL) se agregó a un tubo de ensayo, y el disolvente se eliminó mediante centrifugación de vacío. Se agregó secuencialmente el ácido borónico (0,11 mmol) indicado en la tabla siguiente y *n*-propanol (1,6 mL). El tubo de ensayo se purgó con nitrógeno. Se agregó secuencialmente acetato de paladio (II) (150 µL de una solución de 4 mg/mL en tolueno, 0,0026 mmol), solución de carbonato de sodio 2 M acuosa (600 µL), agua desionizada (113 µL) y una solución de 0,15 mol% trifetilfosfina en *n*-propanol (53 µL, 0,0078 mmol). El tubo de ensayo se purgó con nitrógeno, se protegió y luego se calentó a 80°C durante toda la noche en un baño de arena. Para el Ejemplo 73, se agregó ácido acético glacial (500 µL), tetrahidrofurano (500 µL) y agua desionizada (500 µL) al tubo de ensayo. La reacción se calentó durante 4 horas a 60°C.

40 El contenido de cada tubo de ensayo se pasó a través de un cartucho de extracción de muestra Waters Oasis MCX (6 cc) de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se agregó ácido clorhídrico (3 mL de 1 N) para ajustar cada ejemplo hasta pH < 5 y la solución resultante se pasó a través del cartucho opcionalmente usando presión de nitrógeno leve. El cartucho se lavó con metanol (5 mL) opcionalmente usando presión de nitrógeno leve y se transfirió a un tubo de ensayo limpio. Luego se pasó una solución de amoníaco 1N en metanol (2 x 5 mL) a través del cartucho opcionalmente usando presión de nitrógeno leve y el eluyente se recogió y se concentró mediante centrifugación de vacío.

50 Los compuestos se purificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa usando un sistema de purificación automatizado Waters FractionLynx. Las fracciones se analizaron usando un Waters LC/TOF-MS y las fracciones apropiadas se evaporaron con centrifuga para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto deseado. Se realizó cromatografía líquida preparativa de fase inversa con elución en gradiente no lineal a partir de 5-95% B donde A es 0,05% ácido trifluoroacético/agua y B es 0,05% ácido trifluoroacético/acetonitrilo. Las

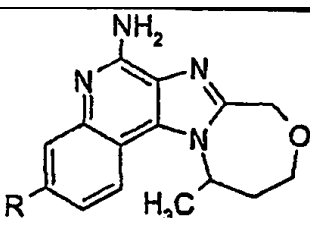




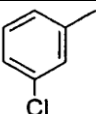
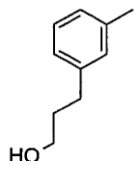
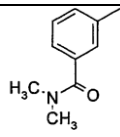
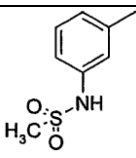
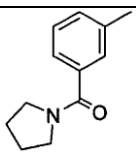
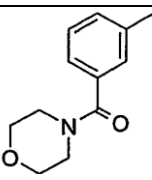
fracciones se recogieron mediante disparo selectivo de masa. La tabla siguiente muestra el reactivo usado para cada ejemplo, la estructura del compuesto resultante y la masa precisa observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

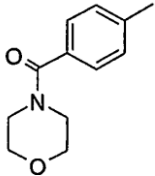
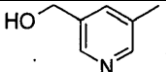
			
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
65	Ácido fenilborónico		331,1588
66	Ácido piridin-3-borónico		332,1479
67	Ácido 3-metilfenilborónico		345,1736
68	Ácido 3-clorofenilborónico		365,1198
69	Ácido 3-etoxifenilborónico		375,1798
70	Ácido 3-(<i>N</i> -isopropilaminocarbonil)fenilborónico		416,2074
71	Ácido 3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico		428,2053
72	Ácido 3-(piperidin-1-carbonil)fenilborónico		442,2257
73	Ácido 5-(<i>tert</i> -butildimetilsilaniloximetil)piridina-3-borónico		362,1602

5 Ejemplos de referencia 74-85

Los compuestos en la tabla siguiente se prepararon y purificaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 65-73, excepto que se usó 3-bromo-12-metil-11,12-dihidro-8*H*,10*H*-[1,4]oxazepino[4',3':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinolin-6-amina en lugar de (11*S*)-3-bromo-11-metil-10,11-dihidro-8*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]imidazo[4-,5-*c*]quinolin-6-amina. El Ejemplo 85 se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo 73. La tabla siguiente muestra el reactivo usado para cada ejemplo, la estructura del compuesto resultante y la masa observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

10

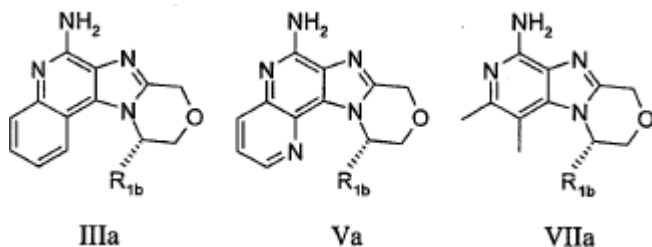
			
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
74	Ácido fenilborónico		345,1737
75	Ácido piridin-3-borónico		346,1703
76	Ácido (2-hidroxifenil)borónico		361,1657
77	Ácido (2-hidroximetilfenil)borónico dihidrato		375,1823
78	Ácido 3-clorofenilborónico		379,1333
79	Ácido [3-(hidroxipropil)fenil]borónico		403,2138
80	Ácido 3-(<i>N,N</i> -dimetilaminocarbonil)fenilborónico		416,2076
81	Ácido 3-(metanosulfonil)fenilborónico		438,1592
82	Ácido 3-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico		442,2242
83	Ácido 3-(morfolino-4-carbonil)fenilborónico		458,2185

84	Ácido 4-(morfolino-4-carbonil)fenilborónico		458,2190
85	Ácido 5-(<i>terc</i> -butildimetilsilaniloxi-metil)piridin-3-borónico		376,1790

Compuestos ejemplares

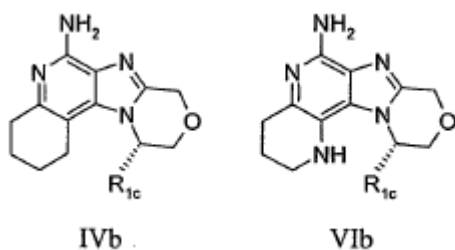
Ciertos compuestos ejemplares, que incluyen algunos de los descritos anteriormente en los ejemplos, tienen las siguientes fórmulas (IIIa, Va o VIIa) y los siguientes sustituyentes R_{1b}, en donde cada línea de la tabla coincide con la Fórmula IIIa, Va o VIIa para representar una realización específica de la invención.

5



R _{1b}
metilo
isopropilo
1-fluoro-1-metiletilo
1-hidroxi-1-metiletilo
fenilo
bencilo
1-hidroxietilo
tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo

10 Ciertos compuestos ejemplares, incluyendo algunos descritos anteriormente en los ejemplos, tienen las siguientes formulas (IVb o VIb) y los siguientes sustituyentes R_{1c}, en donde cada línea de la tabla coincide con la fórmula IVb o VIb para representar una realización específica de la invención.

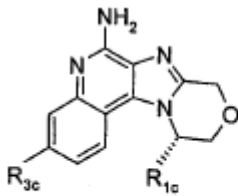


15

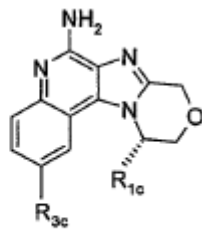
R _{1c}
metilo
isopropilo
1-fluoro-1-metiletilo
1-hidroxi-1-metiletilo
1-hidroxietilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo

Ciertos compuestos ejemplares, incluyendo algunos descritos anteriormente en los ejemplos, tienen las siguientes fórmulas (IIIb o IIIc) y los siguientes sustituyentes R_{1c} y R_{3c}, en donde cada línea de la tabla coincide con la fórmula IIIb o IIIc para representar una realización específica de la invención.

5



IIIb



IIIc

R _{1c}	R _{3c}
metilo	2-cianoetilo
metilo	2-(aminocarbonil)etilo
metilo	3-aminopropilo
metilo	3-(acetilamino)propilo
metilo	3-[(metilsulfonil)amino]propilo
metilo	3-[[isopropilamino]carbonil]amino]propilo
metilo	2-aminoetilo
metilo	2-(acetilamino)etilo
metilo	2-[(metilsulfonil)amino]etilo
metilo	2-[[isopropilamino]carbonil]amino]etilo
metilo	3-etoxi-3-oxopropilo
metilo	2-carboxietilo
metilo	etenilo
metilo	etilo
metilo	2-oxopirrolidin-1-ilo
metilo	2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo
metilo	(ciclopropilmetil)amino

ES 2 392 647 T3

metilo	2-(piridin-3-il)etilo
metilo	(1-metil- 1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metoxi
metilo	(1,3-tiazol-4-il)metoxi
metilo	3-(piridin-3-il)propoxi
metilo	(1-acetilpiperidin-4-il)oxi
metilo	{1-[(isopropilamino)carbonil]piperidin-4-il} oxi
metilo	[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]oxi
metilo	2-(metilsulfonyl)etoxi
metilo	2-[(metilsulfonyl)amino]etoxi
isopropilo	2-cianoetilo
isopropilo	2-(aminocarbonil)etilo
isopropilo	3-aminopropilo
isopropilo	3-(acetilamino)propilo
isopropilo	3-[(metilsulfonyl)amino]propilo
isopropilo	3-[[isopropilamino)carbonil]amino]propilo
isopropilo	2-aminoetilo
isopropilo	2-(acetilamino)etilo
isopropilo	2-[(metilsulfonyl)amino]etilo
isopropilo	2-[[isopropilamino)carbonil]amino]etilo
isopropilo	3-etoxi-3-oxopropilo
isopropilo	2-carboxietilo
isopropilo	etenilo
isopropilo	etilo
isopropilo	2-oxopirrolidin-1-ilo
isopropilo	2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo
isopropilo	(ciclopropilmetil)amino
isopropilo	2-(piridin-3-il)etilo
isopropilo	(1-metil- 1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metoxi
isopropilo	(1,3-tiazol-4-il)metoxi
isopropilo	(piridin-3-il)metoxi
isopropilo	3-(piridin-3-il)propoxi
isopropilo	(1-acetilpiperidin-4-il)oxi
isopropilo	{1-[(isopropilamino)carbonil]piperidin-4-il}oxi
isopropilo	[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]oxi
isopropilo	2-(metilsulfonyl)etoxi

ES 2 392 647 T3

isopropilo	2-[(metilsulfonyl)amino]etoxi
1-fluoro-1-metiletilo	2-cianoetilo
1-fluoro-1-metiletilo	2-(aminocarbonil)etilo
1-fluoro-1-metiletilo	3-aminopropilo
1-fluoro-1-metiletilo	3-(acetilamino)propilo
1-fluoro-1-metiletilo	3-[(metilsulfonyl)amino]propilo
1-fluoro-1-metiletilo	3-[[isopropilamino]carbonil]amino]propilo
1-fluoro-1-metiletilo	2-aminoetilo
1-fluoro-1-metiletilo	2-(acetilamino)etilo
1-fluoro-1-metiletilo	2-[(metilsulfonyl)amino]etilo
1-fluoro-1-metiletilo	2-[[isopropilamino]carbonil]amino]etilo
1-fluoro-1-metiletilo	3-etoxi-3-oxopropilo
1-fluoro-1-metiletilo	2-carboxietilo
1-fluoro-1-metiletilo	etenilo
1-fluoro-1-metiletilo	etilo
1-fluoro-1-metiletilo	2-oxopirrolidin-1-ilo
1-fluoro-1-metiletilo	2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo
1-fluoro-1-metiletilo	(ciclopropilmetil)amino
1-fluoro-1-metiletilo	2-(piridin-3-il)etilo
1-fluoro-1-metiletilo	(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metoxi
1-fluoro-1-metiletilo	(1,3-tiazol-4-il)metoxi
1-fluoro-1-metiletilo	(piridin-3-il)metoxi
1-fluoro-1-metiletilo	3-(piridin-3-il)propoxi
1-fluoro-1-metiletilo	(1-acetilpiperidin-4-il)oxi
1-fluoro-1-metiletilo	3-(piridin-3-il)propoxi
1-fluoro-1-metiletilo	{1-[[isopropilamino]carbonil]piperidin-4-il}oxi
1-fluoro-1-metiletilo	[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]oxi
1-fluoro-1-metiletilo	2-(metilsulfonyl)etoxi
1-fluoro-1-metiletilo	2-[(metilsulfonyl)amino]etoxi
1-idroxi-1-metiletilo	2-cianoetilo
1-idroxi-1-metiletilo	2-(aminocarbonil)etilo
1-idroxi-1-metiletilo	3-aminopropilo
1-idroxi-1-metiletilo	3-(acetilamino)propilo
1-idroxi-1-metiletilo	3-[(metilsulfonyl)amino]propilo
1-idroxi-1-metiletilo	3-[[isopropilamino]carbonil]amino]propilo

ES 2 392 647 T3

1-hidroxi-1-metiletilo	2-aminoetilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-(acetilamino)etilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-[(metilsulfonil)amino]etilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-[[isopropilamino]carbonil]amino]etilo
1-hidroxi-1-metiletilo	3-etoxi-3-oxopropilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-carboxietilo
1-hidroxi-1-metiletilo	etenilo
1-hidroxi-1-metiletilo	etilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-oxopirrolidin-1-ilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo
1-hidroxi-1-metiletilo	(ciclopropilmetil)amino
1-hidroxi-1-metiletilo	2-(piridin-3-il)etilo
1-hidroxi-1-metiletilo	(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metoxi
1-hidroxi-1-metiletilo	(1,3-tiazol-4-il)metoxi
1-hidroxi-1-metiletilo	(piridin-3-il)metoxi
1-hidroxi-1-metiletilo	3-(piridin-3-il)propoxi
1-hidroxi-1-metiletilo	(1-acetilpiperidin-4-il)oxi
1-hidroxi-1-metiletilo	{1-[(isopropilamino)carbonil]piperidin-4-il}oxi
1-hidroxi-1-metiletilo	[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi
1-hidroxi-1-metiletilo	2-(metilsulfonil)etoxi
1-hidroxi-1-metiletilo	2-[(metilsulfonil)amino]etoxi
1-hidroxi-1-metiletilo	2-cianoetilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-(aminocarbonil)etilo
1-hidroxi-1-metiletilo	3-aminopropilo
1-hidroxi-1-metiletilo	3-(acetilamino)propilo
1-hidroxi-1-metiletilo	3-[(metilsulfonil)amino]propilo
1-hidroxi-1-metiletilo	3-[[isopropilamino]carbonil]amino]propilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-aminoetilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-(acetilamino)etilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-[(metilsulfonil)amino]etilo
1-hidroxi-1-metiletilo	2-[[isopropilamino]carbonil]amino]etilo
1-hidroxi-1-metiletilo	3-etoxi-3-oxopropil
1-hidroxi-1-metiletilo	2-carboxietilo
1-hidroxi-1-metiletilo	etenilo
1-hidroxi-1-metiletilo	etilo

ES 2 392 647 T3

1-hidroxietilo	2-oxopirrolidin-1-ilo
1-hidroxietilo	2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo
1-hidroxietilo	(ciclopropilmetil)amino
1-hidroxietilo	2-(piridin-3-il)etilo
1-hidroxietilo	(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metoxi
1-hidroxietilo	(1,3-tiazol-4-il)metoxi
1-hidroxietilo	(piridin-3-il)metoxi
1-hidroxietilo	3-(piridin-3-il)propoxi
1-hidroxietilo	(1-acetilpiperidin-4-il)oxi
1-hidroxietilo	{1-[(isopropilamino)carbonil]piperidin-4-il}oxi
1-hidroxietilo	[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]oxi
1-hidroxietilo	2-(metilsulfonyl)etoxi
1-hidroxietilo	2-[(metilsulfonyl)amino]etoxi
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-cianoetilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-(aminocarbonil)etilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	3-aminopropilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	3-(acetilamino)propilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	3-[(metilsulfonyl)amino]propilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	3-[[isopropilamino]carbonil]amino]propilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-aminoetilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-(acetilamino)etilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-[(metilsulfonyl)amino]etilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-[[isopropilamino]carbonil]amino]etilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	3-etoxi-3-oxopropilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-carboxietilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	etenilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	etilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-oxopirrolidin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	(ciclopropilmetil)amino
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	2-(piridin-3-il)etilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metoxi
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	(1,3-tiazol-4-il)metoxi
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	(piridin-3-il)metoxi
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilo	3-(piridin-3-il)propoxi

tetrahidro-2H-piran-4-ilo	(1-acetilpiperidin-4-il)oxi
tetrahidro-2H-piran-4-ilo	{1-[(isopropilamino)carbonil]piperidin-4-il}oxi
tetrahidro-2H-piran-4-ilo	[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]oxi
tetrahidro-2H-piran-4-ilo	2-(metilsulfonyl)etoxi
tetrahidro-2H-piran-4-ilo	2-[(metilsulfonyl)amino]etoxi

Inducción de citoquinas en células humanas

5 Se ha encontrado que los compuestos de la invención, en particular compuestos de las Formulas IIa, III, IV, V y VI, en donde Z es -O-, inducen la biosíntesis de citoquinas cuando se los prueba usando el método descrito a continuación.

10 Se usa un sistema de células sanguíneas humanas in vitro para evaluar la inducción de citoquinas. La actividad se basa en la medición del factor de interferón (α) y necrosis tumoral (α) (IFN- α y TNF- α , respectivamente) secretados en medios de cultivo según describen Testerman et. al. en "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372 (setiembre, 1995).

Preparación de células sanguíneas para el cultivo

15 Se recoge sangre entera de donantes humanos sanos mediante punción en vena en tubos vacutainer o jeringas que contienen EDTA. Las células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC) se separan de la sangre entera mediante centrifugación en gradiente de densidad usando HISTOPAQUE-1077 (Sigma, St. Louis, MO) o Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences Piscataway, NJ). La sangre se diluye 1:1 con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) o solución salina equilibrada de Hank (HBSS). Alternativamente, la sangre entera se coloca en tubos de frita de centrifuga Accuspin (Sigma) o LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL) que contienen medio de gradiente de densidad. La capa de PBMC se recoge y se lava dos veces con DPBS o HBSS y se resuspende a 4×10^6 células/mL en RPMI completo. La suspensión de PBMC se agrega a placas de cultivo estériles de fondo plano de 96 pocillos que contienen un volumen igual de medio completo RPMI que contiene el compuesto de prueba.

Preparación de los compuestos

25 Los compuestos se solubilizan en dimetil sulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debería exceder una concentración final de 1% para agregar a los pocillos de cultivo. Los compuestos se prueban generalmente a concentraciones que están en el rango de 30-0,014 μ M. Los controles incluyen muestras de células con medios solamente, muestras de células con DMSO solamente (sin compuesto) y muestras de células con compuesto de referencia.

Incubación

30 La solución de compuesto de prueba se agrega a 60 μ M al primer pocillo que contiene RPMI completo y se realizan diluciones x 3 en serie en los pocillos. La suspensión de PBMC luego se agrega a los pocillos en un volumen igual, llevando las concentraciones del compuesto de prueba al rango deseado (habitualmente 30-0,014 μ M). La concentración final de la suspensión de PBMC es 2×10^6 células/mL. Las placas se cubren con tapas de plástico estériles, se mezclan suavemente y luego se las incuba durante 18 a 24 horas a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

35 Separación

Tras la incubación, las placas se centrifugan durante 10 minutos a 1000 rpm (aproximadamente 200 x g) a 4°C. El sobrenadante de cultivo libre de células se elimina y se transfiere a tubos de polipropileno estériles. Las muestras se mantienen a -30 hasta -70°C hasta el análisis. Las muestras se analizan para detectar la presencia de IFN- α mediante ELISA y de TNF- α mediante ensayo IGEN/BioVeris.

40 Análisis de interferón (α) y factor (α) de necrosis tumoral

La concentración de IFN- α se determina con un sándwich colorimétrico multi-subtipo humano ELISA (Número de catálogo 41105) de PBL Biomedical Laboratories, Piscataway, NJ Los resultados se expresan en pg/mL.

45 La concentración de TNF- α se determina mediante inmunoensayo ORIGEN M-Series y se lee en un analizador IGEN M-8 de BioVeris Corporation, anteriormente conocido como IGEN International, Gaithersburg, MD. El inmunoensayo usa una captura de TNF- α humano y par de anticuerpos de detección (Números de catálogo AHC3419 y AHC3712) de Biosource International, Camarillo, CA. Los resultados se expresan en pg/mL.

Datos de ensayo y análisis

En total, los datos proporcionados por el ensayo consisten en valores de concentración de TNF- α e IFN- α (eje y) en función de la concentración de compuesto (eje x).

5 El análisis de los datos tiene dos etapas. Primero se resta el mayor del DMSO medio (pocillos control con DMSO) o los antecedentes experimentales (habitualmente 20 pg/mL para IFN- α y 40 pg/mL para TNF- α) a cada lectura. Si resultan valores negativos de la resta de antecedentes, la lectura se informa como "" y se indica como no detectable de forma confiable. En cálculos y estadísticas posteriores, "", se trata como un cero. Segundo, todos los valores de antecedentes sustraídos se multiplican mediante una relación de ajuste simple para reducir el experimento a la variabilidad de experimento. La relación de ajuste es el área del compuesto de referencia en el nuevo experimento dividida por el área esperada del compuesto de referencia en base a los 61 experimentos anteriores (lecturas sin ajustar). Esto resulta en el escalado de la lectura (eje y) para los nuevos datos sin cambiar la forma de la curva de la respuesta a la dosis. El compuesto de referencia usado es 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etanol hidrato (Patente de Estados Unidos No. 5.352.784; ejemplo 91) y el área esperada es la suma de los valores de dosis medios de los 61 experimentos anteriores.

15 La concentración efectiva mínima se calcula en base a los resultados con los antecedentes sustraídos y ajustados a la referencia para un experimento y compuesto dados. La concentración efectiva mínima (μ molar) es la menor de las concentraciones de compuesto evaluadas que induce una respuesta sobre una concentración de citoquina fija para la citoquina evaluada (habitualmente 20 pg/mL para IFN- α y 40 pg/mL para TNF- α). La respuesta máxima es la cantidad máxima de citoquina (pg/ml) producida en la respuesta a la dosis.

20 Inducción de citoquinas en células humanas

(Detección sistemática de alto rendimiento)

El método de prueba de INDUCCIÓN DE CITOQUINAS EN CÉLULAS HUMANAS descrito anteriormente se modificó del siguiente modo para la detección sistemática de alto rendimiento.

Preparación de células sanguíneas para el cultivo

25 Se recoge sangre entera de donantes humanos sanos mediante punción en la vena en tubos vacutainer o jeringas que contienen EDTA. Las células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC) se separan de la sangre entera mediante centrifugación en gradiente de densidad usando HISTOPAQUE-1077 (Sigma, St. Louis, MO) o Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences Piscataway, NJ). La sangre entera se coloca en tubos de frita Accuspin (Sigma) o LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL) que contienen medio de gradiente de densidad. La capa PBMC se recoge y se lava dos veces con DPBS o HBSS y se resuspende a 4×10^6 células/mL en RPMI completo (2 veces la densidad celular final). La suspensión de PBMC se agrega a placas de cultivo de tejido estéril de 96 pocillos de fondo plano.

Preparación de los compuestos

35 Los compuestos se solubilizan en dimetil sulfóxido (DMSO). Los compuestos generalmente se evalúan en concentraciones que están en el rango de 30-0,014 μ M. Los controles incluyen muestras celulares con medio solamente, muestras celulares con DMSO solamente (sin compuesto) y muestras celulares con compuesto de referencia 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etanol hidrato (Patente de Estados Unidos No. 5.352.784; ejemplo 91) en cada placa. La solución de compuesto de prueba se agrega a 7,5 mM al primer pocillo de una placa de dosificación y se realizan diluciones $\times 3$ en serie para las 7 concentraciones posteriores en DMSO. Los medios completos LRPMI se agregan luego a las diluciones del compuesto de prueba de modo de alcanzar una concentración de compuesto final 2 veces mayor (60-0,028 μ M) que el rango de concentración evaluado final.

Incubación

45 La solución del compuesto luego se agrega a los pocillos que contienen la suspensión de PBMC que lleva a las concentraciones del compuesto de prueba al rango deseado (habitualmente 30-0,014 μ M) y la concentración de DMSO hasta 0,4%. La concentración final de la suspensión de PBMC es 2×10^6 células/mL. Las placas se cubren con tapas de plástico estéril, se mezclan suavemente y luego se incuban durante 18 hasta 24 horas a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

50 Separación

Tras la incubación las placas se centrifugan durante 10 minutos a 1000 rpm (aproximadamente 200 g) a 4°C. Se precubren placas de 96 pocillos Human Panel MSD MULTI-SPOT de 4 plex con los anticuerpos de captura apropiados mediante MesoScale Discovery, Inc. (MSD, Gaithersburg, MD). Los sobrenadantes de cultivo libres de células se eliminan y se transfieren a las placas MSD. Típicamente se evalúan las muestras recién obtenidas, si bien pueden mantenerse a -30 hasta -70°C hasta el análisis.

Análisis de interferón- α y factor- α de necrosis tumoral

Las placas MSD MULTI-SPOT contenidas dentro de cada pocillo capturan anticuerpos para TNF- α e IFN- α humano que fueron pre-cubiertos en puntos específicos. Cada pocillo contiene cuatro puntos: un punto de anticuerpo de captura de TNF- α humano (MSD), un punto de anticuerpo de captura de IFN- α humano (PBL Biomedical Laboratories, Piscataway, NJ) y dos puntos de albúmina de suero bovino inactiva. El par de captura de TNF- α humano y de anticuerpos de detección es de MesoScale Discovery. Los anticuerpos IFN- α humanos multi-subtipo (PBL Biomedical Laboratories) capturan todos los subtipos de IFN- α excepto IFN- α F (IFNA21). Los estándares consisten en TNF- α (R&D Systems, Minneapolis, MN) e IFN- α (PBL Biomedical Laboratories) humanos recombinantes. Las muestras y los estándares separados se agregan al momento del análisis para cada placa MSD. Dos anticuerpos de detección de IFN- α humano (Nos. de catálogo 21112 y 21100, PBL) se usan en una relación de dos a uno (peso:peso) entre sí para determinar las concentraciones de IFN- α . Los anticuerpos de detección específicos de citoquina se etiquetan con el reactivo SULFO-TAG (MSD). Luego de agregar los anticuerpos de detección etiquetados con SULFO-TAG a los pocillos, cada nivel electroluminiscente del pocillo se lee usando SECTOR HTS READER de MSD. Los resultados se expresan en pg/mL tras el cálculo con estándares de citoquina conocidos.

Datos de ensayo y análisis

En total, los datos proporcionados por el ensayo consisten en valores de concentración de TNF- α o IFN- α (eje y) en función de la concentración del compuesto (eje x).

Se realiza un escalado por placa dentro de un experimento dado que apunta a reducir la variabilidad entre placas asociada dentro del mismo experimento. Primero, el mayor del DMSO medio (pocillos control de DMSO) o los antecedentes experimentales (habitualmente 20 pg/mL para IFN- α y 40 pg/mL para TNF- α) se sustraen de cada lectura. Los valores negativos que pueden resultar de la sustracción de antecedentes se establecen en cero. Cada placa dentro de un experimento dado tiene un compuesto de referencia que sirve como un control. Este control se usa para calcular un área esperada media bajo la curva en todas las placas en el ensayo. Un factor de escalado por placa se calcula para cada placa como una relación del área del compuesto de referencia en la placa particular al área media esperada para el experimento entero. Los datos de cada placa luego se multiplican por el factor de escalado por placa para todas las placas. Solamente se informan los datos de las placas que tienen un factor de escalado de entre 0,5 y 2,0 (para ambas citoquinas IFN- α , TNF- α). Los datos de las placas con factores de escalado fuera del intervalo mencionado anteriormente se evalúan nuevamente hasta que tengan factores de escalado dentro del intervalo anteriormente mencionado. El método anterior produce un escalado de los valores sin alterar la forma de la curva. El compuesto de referencia usado es 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α , α -dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etanol hidrato (Pat. de Estados Unidos No. 5.352.784; ejemplo 91). El área esperada media es el área media en todas las placas que son parte de un experimento dado.

También puede realizarse un segundo escalado para reducir la variabilidad entre experimentos (a través de múltiples experimentos). Todos los valores de antecedentes sustraídos se multiplican por una relación de ajuste simple para reducir la variabilidad entre los experimentos. La relación de ajuste es el área del compuesto de referencia en el nuevo experimento dividida entre el área esperada del compuesto de referencia en base a un promedio de experimentos previos (lecturas sin ajustar). Esto resulta en el escalado de la lectura (eje y) para los nuevos datos sin cambiar la forma de la curva de respuesta a la dosis. El compuesto de referencia usado es 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α , α -dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etanol hidrato (Pat. de Estados Unidos No. 5.352.784; ejemplo 91) y el área esperada es la suma de los valores de dosis medios de un promedio de experimentos previos.

La mínima concentración efectiva se calcula en base a los resultados con los antecedentes sustraídos y ajustados de referencia para un experimento y compuesto dados. La concentración efectiva mínima (μ molar) es la menor de las concentraciones de compuesto evaluadas que induce una respuesta sobre una concentración de citoquina fija para la citoquina evaluada (habitualmente 20 pg/mL para IFN- α y 40 pg/mL para TNF- α). La respuesta máxima es la cantidad máxima de citoquina (pg/ml) producida en la respuesta a la dosis.

Ciertos compuestos de la invención, particularmente compuestos de las fórmulas II-1, II-1a, III-1, IV-1, V-1, VI-1 y VII-1, o compuestos de las fórmulas II, IIa, III, IV, V, VI y VII en donde Z es -N(-Y-R₂)-, pueden modular la biosíntesis de citoquinas inhibiendo la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) cuando se evalúa usando el método descrito anteriormente.

Inhibición de TNF- α en células de ratón

La línea celular de macrófagos de ratón Raw 264.7 se usa para evaluar la capacidad de los compuestos de inhibir la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) tras la estimulación mediante lipopolisacárido (LPS).

Ensayo de concentración simple:

Preparación de células sanguíneas para el cultivo

5 Las células puras (ATCC) se cosechan mediante un raspado suave y luego se cuentan. La suspensión celular se lleva hasta 3×10^5 células/mL en RPMI con 10% de suero bovino fetal (FBS). La suspensión celular (100 μ L) se agrega a placas de cultivo de tejido estéril de fondo plano de 96 pocillos (Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ). La concentración final de células es 3×10^4 células/pocillo. Las placas se incuban durante 3 horas. Antes de la adición del compuesto de prueba el medio se reemplaza por medio RPMI incoloro con 3% de FBS.

Preparación de los compuestos

10 Los compuestos se solubilizan en dimetil sulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debería exceder una concentración final de 1% para la adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se evalúan a 5 μ M. Se diluye LPS (Lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) con RPMI incoloro hasta la concentración EC₇₀ según se mide en un ensayo de respuesta a la dosis.

Incubación

15 Se agrega una solución de compuesto de prueba (1 μ l) a cada pocillo. Las placas se mezclan en un agitador de placas de microtitulación durante 1 minuto y luego se colocan en un incubador. Veinte minutos más tarde la solución de LPS (1 μ L, concentración EC₇₀ ~10 ng/ml) se agrega y las placas se mezclan durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incuban durante 18 hasta 24 horas a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Análisis de TNF- α

20 Tras la incubación el sobrenadante se elimina con una pipeta. La concentración de TNF- α se determina mediante ELISA usando un kit de TNF- α de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA). Los resultados se expresan en pg/mL. La expresión de TNF- α sobre la estimulación únicamente de LPS se considera como una respuesta de 100%.

Ensayo de respuesta a la dosis:

Preparación de células sanguíneas para el cultivo

25 Se cosechan células puras (ATCC) mediante raspado suave y luego se cuentan. La suspensión celular se lleva hasta 4×10^5 células/mL en RPMI con 10% FBS. La suspensión celular (250 μ L) se agrega a placas de cultivo de tejido estériles de fondo plano de 48 pocillos (Costar, Cambridge, Mass.). La concentración final de células es 1×10^5 células/pocillo. Las placas se incuban durante 3 horas. Antes de la adición del compuesto de prueba el medio se reemplaza por medio RPMI incoloro con 3% de FBS.

Preparación de los compuestos

30 Los compuestos se solubilizan en dimetil sulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debería exceder una concentración final de 1% para la adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se evalúan a 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 5 y 10 μ M. Se diluye LPS (Lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) con RPMI incoloro hasta la concentración EC₇₀ según se mide mediante ensayo de respuesta a la dosis.

Incubación

35 Se agrega una solución de compuesto de prueba (200 μ l) a cada pocillo. Las placas se mezclan en un agitador de placas de microtitulación durante 1 minuto y luego se colocan en un incubador. Veinte minutos más tarde la solución de LPS (200 μ L, concentración EC₇₀ ~10 ng/ml) se agrega y las placas se mezclan durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incuban durante 18 hasta 24 horas a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

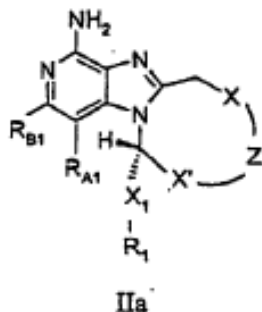
Análisis de TNF- α

40 Tras la incubación el sobrenadante se elimina con una pipeta. La concentración de TNF- α se determina mediante ELISA usando un kit TNF- α de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA). Los resultados se expresan en pg/mL. La expresión de TNF- α sobre la estimulación únicamente de LPS se considera como una respuesta de 100%.

45 Varias modificaciones y alteraciones a la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse del alcance y el espíritu de la presente invención. Debería entenderse que la presente invención no pretende estar limitada indebidamente por las realizaciones y ejemplos ilustrativos establecidos y que dichos ejemplos y realizaciones se presentan a modo de ejemplo solamente con el objetivo de que el alcance de la invención quede limitado solamente por las reivindicaciones establecidas en la presente del siguiente modo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula IIa:



en donde:

5 X es un enlace;

X' es metileno;

Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(-Y-R₂)-;

10 X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileo y el alquenileno son opcionalmente interrumpidos por uno no más grupos -O- y están opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o metoxi;

15 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituidos o
20 sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces el o los sustituyentes pueden seleccionarse también independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo, alquilarilenilo, alcoxiarilenilo, haloarilenilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino; y asimismo con la condición de que cuando R₁ es heterociclilo, entonces el o los sustituyentes puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo y aminocarbonilo;

25 R_{A1} y R_{B1} tomados juntos forman un anillo de arilo o anillo de heteroarilo fusionado que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S, en donde el arilo de arilo o heteroarilo fusionado está insustituido o sustituido por uno o más grupos R, o sustituido por un grupo R₃, o sustituido por un grupo R₃ y un grupo R;

o R_{A1} y R_{B1} tomados juntos forman un anillo saturado de 5 a 7 miembros fusionado que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S, e insustituido o sustituido por uno o más grupos R;

30 R se selecciona del grupo que consiste en:

halógeno,

hidroxilo,

alquilo,

alquenilo,

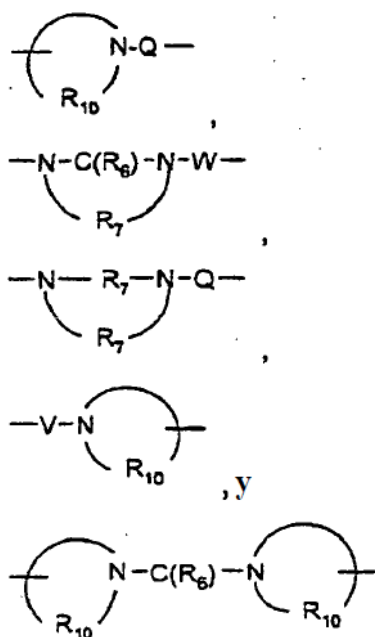
35 haloalquilo,

alcoxi,

alquiltio, y

-N(R₉)₂;

- R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; alquiltio; alcanilo; alcanilo; alcoxycarbonilo; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; ariltio; arilalqueno; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalqueno; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alqueno; en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo; y, en el caso de arilo, metilendioxi;
- 5
- 10 Y se selecciona del grupo que consiste en:
un enlace,
-S(O)₂-,
-S(O)₂-N(R₈)-,
-C(R₆)-,
15 -C(R₆)-N(R₈)-,
-C(R₆)-N(R₈)-C(R₆)-,
-C(R₆)-N(R₈)-S(O)₂-, y
-C(R₆)-O-;
- R_3 se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 -Y''-R₄,
-Z'-R₄,
-Z'-X''-R₄;
-Z'-X''-Y'-R₄,
-Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄, y
25 -Z'-X''-R₅;
- X'' se selecciona del grupo que consiste en alqueno, alqueno, alqueno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en donde los grupos alqueno, alqueno y alqueno pueden ser opcionalmente interrumpidos o terminados por arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos por uno más grupos -O-;
- Y' se selecciona del grupo que consiste en:
- 30 -S(O)₀₋₂-,
-S(O)₂-N(R₈)-,
-C(R₆)-,
-C(R₆)-O-,
-O-C(R₆)-,
35 -O-C(O)-O-,
-N(R₈)-Q-,
-C(R₆)-N(R₈)-,
-O-C(R₆)-N(R₈)-,
-C(R₆)-N(OR₉)-,
40

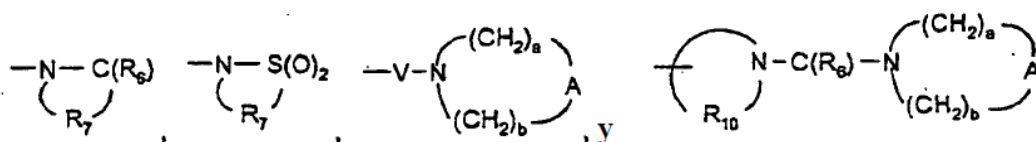


Y' es $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_6)-$;

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

- 5 R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; y, en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo;
- 10

R_5 se selecciona del grupo que consiste en



R_6 se selecciona del grupo que consiste en $=\text{O}$ y $=\text{S}$;

- 15 R_7 es alquilenilo C_{2-7} ;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} -alqueno C_{1-10} y arilalquilenilo C_{1-10} ;

R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R_{10} es alquilenilo C_{3-8} ;

- 20 A se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ y $-\text{N}(\text{R}_4)-$;

Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-\text{C}(\text{R}_6)-$, $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{R}_6)-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{N}(\text{R}_8)-\text{W}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{O}-$ y $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{N}(\text{OR}_9)-$;

V se selecciona del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{R}_6)-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_6)-$, $-\text{N}(\text{R}_8)-\text{C}(\text{R}_6)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

A se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$; y

- 25 a y b son números enteros independientemente seleccionados de 1 a 6 con la condición de que $a + b \leq 7$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los términos "alquilo", "alquinilo" y el prefijo "alc", a menos que se indique lo contrario, incluyen grupos de cadena recta y de cadena ramificada y grupos cíclicos.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde:

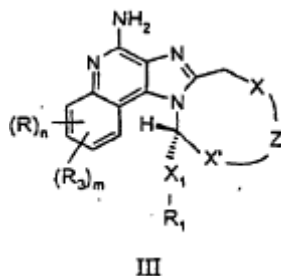
- 5 X_1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo y alquenilo, en donde el alquileo y el alquenileo son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;

- 10 R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R_1 es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces uno o más sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcocixarbonilamino y ariloxicarbonilamino; y

R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 -Z'- R_4 ,
 -Z'- X'' - R_4 ;
 -Z'- X'' - Y' - R_4 ,
 -Z'- X'' - Y' - X'' - Y' - R_4 , y
 -Z'- X'' - R_5 .

- 25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es compuesto de Fórmula III:



en donde:

X es un enlace;

X' es metileno;

- 30 Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -N(-Y- R_2)-;

X_1 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquenileo y alquinileo, en donde el alquileo y el alquenileo son opcionalmente interrumpidos por uno no más grupos -O- y están opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o metoxi;

- 35 R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R_1 es arilo, arilalquilenilo, heteroarilo o heteroarilalquilenilo, entonces el o los sustituyentes pueden seleccionarse también independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo, alquilarilenilo, alcocixarilenilo, haloarilenilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino,

alcoxicarbonilamino y ariloxicarbonilamino; y asimismo con la condición de que cuando R_1 es heterociclilo, entonces el o los sustituyentes puedan seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalquilenilo y aminocarbonilo;

R se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 halógeno,
hidroxi,
alquilo,
alquenilo,
haloalquilo,

- 10 alcoxi,
alquiltio, y
 $-N(R_9)_2$;

n es un número entero de 0 a 4;

- 15 R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; alquiltio; alcanoilo; alcanoiloxi; alcoxicarbonilo; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxi; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo; y, en el caso de arilo, metilendioxi;
- 20

Y se selecciona del grupo que consiste en:

- un enlace,
25 $-S(O)_2-N(R_8)-$,
 $-C(R_6)-$,
 $-C(R_6)-N(R_8)-$,
 $-C(R_6)-N(R_8)-C(R_6)-$,
 $-C(R_6)-N(R_8)-S(O)_2-$, y
30 $-C(R_6)-O-$;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

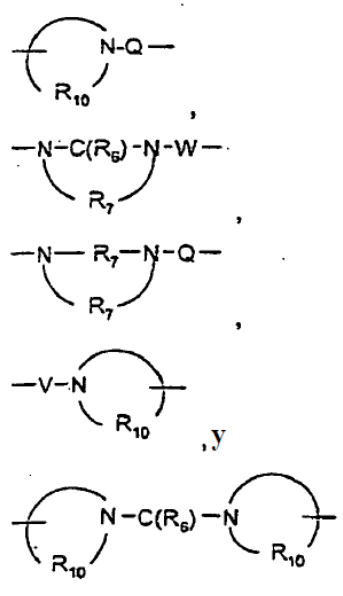
- $-Y''-R_4$,
 $-Z'-R_4$,
 $-Z'-X''-R_4$,
35 $-Z'-X''-Y'-R_4$,
 $-Z'-X''-Y'-X''-Y'-R_4$, y
 $-Z'-X''-R_5$;

m es 0 o 1; con la condición de que cuando m es 1, entonces n es 0 o 1;

- 40 X'' se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en donde los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno pueden ser opcionalmente interrumpidos o terminados por arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos por uno más grupos $-O-$;

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

- S(O)₀₋₂-
- S(O)₂-N(R₈)-
- C(R₆)-
- C(R₆)-O-
- 5 -O-C(R₆)-
- O-C(O)-O-
- N(R₈)-Q-
- C(R₆)-N(R₈)-
- O-C(R₆)-N(R₈)-
- 10 -C(R₆)-N(OR₉)-

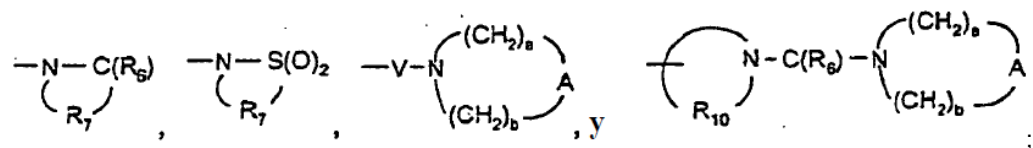


Y' es -O-C(R₆)-;

Z' es un enlace u -O-;

- 15 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar insustituidos o sustituidos por uno más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; mercapto; ciano; arilo; ariloxi; arilalquilenoxi; heteroarilo; heteroariloxi; heteroarilalquilenoxi; heterociclilo; amino; alquilamino; dialquilamino; (dialquilamino)alquilenoxi; y, en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo;
- 20

R₅ se selecciona del grupo que consiste en



R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S;

- 25 R₇ es alquilenilo C₂₋₇;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alqueno C₁₋₁₀ y arilalqueno C₁₋₁₀;

R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R₁₀ es alqueno C₃₋₈;

5 A se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂- y -N(R₄)-;

Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉);

V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-;

W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y

10 a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b sea ≤ 7;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto o sal de la reivindicación 3, en donde:

X₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alqueno y alqueno, en donde el alqueno y el alqueno son opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-;

15 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alqueno, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, alqueno, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo; alcoxi; hidroxialquilo; haloalquilo; haloalcoxi; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; arilo; ariloxilo; arilalqueno; heteroarilo; heteroariloxilo; heteroarilalqueno; heterociclilo; y, en el caso de heterociclilo, oxo; con la condición de que cuando R₁ es arilo, arilalqueno, heteroarilo o heteroarilalqueno, entonces uno o más sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, arilaminocarbonilamino, heteroarilsulfonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroarilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino y ariloxycarbonilamino; y

25 R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

-Z'-R₄,

-Z'-X''-R₄;

-Z'-X''-Y'-R₄,

30 -Z'-X''-Y'-X''-Y'-R₄, y

-Z'-X''-R₅.

5. El compuesto o sal de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde n es 0.

6. El compuesto o sal de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde n y m son 0.

35 7. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R₃ es benciloxilo.

8. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 7, en donde R es halógeno o hidroxilo.

40 9. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄, y en donde X'' es alqueno C₁₋₃ o alqueno C₁₋₃ y R₄ es heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo y oxo, y en donde el heteroarilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y dialquilamino.

45 10. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₃ es -Z'-X''-Y'-R₄, en donde X'' se selecciona del grupo que consiste en alqueno C₁₋₃, alqueno C₁₋₃, piperidin-1,4-diilo y fenileno, Y' se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-, -N(R₈)-Q- y -S(O)₂- en donde Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, -S(O)₂- y C(R₆)-N(R₈)-, R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S y R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ alqueno C₁₋₄; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde alquilo está insustituído o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y

arilo; en donde arilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi; y en donde el heterociclilo está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo y oxo.

11. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Z es -O-.
- 5 12. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R₁ es alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por hidroxí o uno o más átomos de flúor.
- 10 13. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 y 6 excepto si depende de la reivindicación 4 y 7 a 11 excepto si depende de la reivindicación 2 o la reivindicación 4, en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales está insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxí, arilo, heteroarilo y heterociclilo; y en donde cuando R₁ es heteroarilo, entonces uno o más sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en haloarilenilo, alcoxiarilenilo, alquilarilenilo y arilalquilenilo; y en donde cuando R₁ es heterociclilo, entonces uno o más sub sustituyentes también pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en arilalquenilo y aminocarbonilo.
- 15 14. El compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde X₁ es un enlace o alquilenilo.
15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 16. Compuesto o composición farmacéutica para usar en la inducción de la biosíntesis de citoquinas en un animal mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o mediante la administración de una composición farmacéutica de la reivindicación 15 que comprende un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 al animal.
- 25 17. Compuesto o composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad viral en un animal que lo necesita mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o mediante la administración de la composición farmacéutica de la reivindicación 15 que comprende un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 al animal.
- 30 18. Compuesto o composición farmacéutica para usar en el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal que lo necesita mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o mediante la administración de la composición farmacéutica de la reivindicación 15 que comprende un compuesto o sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 al animal.