

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 037**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08737252 .0**

96 Fecha de presentación: **06.05.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2155743**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54

Título: **Imidazoquinolinas con propiedades inmunomoduladoras**

30

Prioridad:

08.05.2007 US 916586 P

31.01.2008 US 24957 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

18.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

18.12.2012

73

Titular/es:

ASTRAZENECA AB (50.0%)

151 85 Södertälje, SE y

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

(50.0%)

72

Inventor/es:

BONNERT, ROGER VICTOR;

MCINALLY, THOMAS;

THOM, STEPHEN y

WADA, HIROKI

74

Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 393 037 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazoquinolinas con propiedades inmunomoduladoras

La presente invención se refiere a derivados de imidazoquinolinas, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

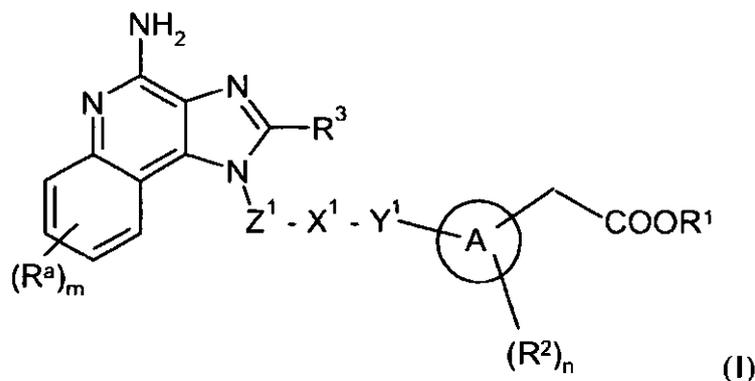
5 El sistema inmunitario comprende la inmunidad innata y la inmunidad adquirida, trabajando ambas en cooperación para proteger al hospedante de las infecciones microbianas. Se ha mostrado que la inmunidad innata puede reconocer las patrones moleculares conservados asociados a patógenos a través de receptores de tipo toll (TLRs) expresados sobre la superficie celulares de la células inmunitarias. El reconocimiento de los patógenos invasores dispara entonces la producción de citocinas (incluyendo interferón alfa (IFN α)) y el aumento de moléculas coestimuladoras en fagocitos, conduciendo a la modulación de la función de las células T. Así, la inmunidad innata está muy ligada a la inmunidad adquirida, y puede influir en el desarrollo y regulación de una respuesta adquirida.

10 TLRs son una familia de receptores de transmembrana tipo I caracterizados por un dominio repetido rico en leucina (LRR) extracelular NH₂ terminal y una cola intracelular COOH terminal que contiene una región conservada llamada el dominio de homología del receptor de Toll/IL-1 (TIR). El dominio extracelular contiene un número variable de LRR, que se piensa que están involucrados en la unión del ligando. Se han descrito once TLRs hasta ahora en seres humanos y ratones. Difieren uno de otro en las especificidades del ligando, los patrones de expresión, y en los genes diana que pueden inducir.

15 Se han desarrollado ligandos que actúan vía TLRs (también conocidos como modificadores de la respuesta inmunitaria (IRMS)), por ejemplo los derivados de imidazoquinolina descritos en la patente US n° 4689338, que incluye el producto Imiquimod para tratar verrugas genitales, y los derivados de adenina descritos en los documentos WO 98/01448 y WO 99/28321.

20 Esta solicitud de patente describe una clase de compuestos de imidazoquinolina que tienen propiedades inmunomoduladoras que actúan vía TLR7, que son útiles en el tratamiento de enfermedades víricas o alérgicas y cánceres.

25 Según la presente invención, se proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (I)



en la que

R¹ representa un alquilo de C₁-C₆ de cadena lineal, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo y alcoxi de C₁-C₃;

30 Z¹ representa un grupo alquileo de C₂-C₆ o cicloalquileo de C₃-C₈;

X¹ representa NR⁵, >N-COR⁵, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, >N-SO₂R⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ o NR⁶CONR⁵, S(O)_p u O;

Y¹ representa un enlace simple o alquileo de C₁-C₆;

cada R² se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo de C₁-C₃, hidroalquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, alquil C₁₋₃-tio, alquil C₁₋₃-sulfonilo y alquil C₁₋₃-sulfino;

35 R³ representa alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi de C₁₋₆;

cada R^a se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo de C₁-C₃, hidroalquilo de C₁-C₃, haloalquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, haloalcoxi de C₁-C₃, alquil C₁₋₃-tio, alquil C₁₋₃-sulfonilo y alquil C₁₋₃-sulfino;

R^5 representa hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10} , un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR^7R^8 o R^9 ,

o R^5 es un alquileo de C_1-C_6 que puede estar enlazado a un átomo de carbono en un grupo alquileo de C_2-C_6 Z^1 para formar un anillo de 4 a 7 miembros saturado que contiene nitrógeno;

con la condición de que cuando X^1 sea $>N-SO_2R^5$, R^5 no represente hidrógeno;

R^7 y R^8 representan, cada uno independientemente, hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10a} , alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_6 , estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10b} ,

o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno anular y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{17}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo, haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_6 y alquilo de C_1-C_6 , estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ o $NR^{18}R^{19}$,

R^9 representa halógeno, ciano, CO_2R^{20} , $S(O)_qR^{20}$, OR^{20} , $SO_2NR^{20}R^{22}$, $CONR^{20}R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{21}$, $NR^{20}CO_2R^{21}$, $NR^{20}COR^{22}$ o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo anular NR^{10c} ,

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} representan, independientemente, hidrógeno, CO_2R^{23} , $S(O)_qR^{23}$, COR^{24} , o un grupo alquilo de C_1-C_6 , alquileo de C_2-C_6 , alquileo de C_2-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_6 , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^{25} o $NR^{25}R^{26}$,

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{24} , R^{25} y R^{26} representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_6 ;

R^{14} , R^{17} , R^{21} y R^{23} representan, cada uno independientemente, alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_6 ;

m, n, p y q representan, cada uno independientemente, un número entero de 0, 1 ó 2; y

A representa un grupo arilo de C_6-C_{10} monocíclico o bicíclico o un grupo heteroarilo de C_5-C_{12} monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, salvo que se indique de otra manera, un grupo alquilo sustituyente o un resto alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Pueden contener, por ejemplo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos/restos alquilo de C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Similarmente, un grupo/resto alquileo puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/restos alquileo de C_1-C_6 incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno. Un grupo alquileo o alquileo es un grupo lineal o ramificado insaturado, que contiene, por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono. Se debería apreciar que, en la fórmula (I), si más de un sustituyente contiene un grupo o un resto $S(O)_p$ o $S(O)_q$, o si un sustituyente contiene dos o más $S(O)_p$ o $S(O)_q$, entonces cada "p" o cada "q" representa independientemente un número entero 0, 1 ó 2. Por ejemplo, si R^7 representa un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 sustituido con dos grupos $S(O)_qR^{11}$, entonces cada "q" puede ser igual o diferente. De la misma manera, cada grupo " R^{11} ", cuando hay más de uno de tal grupo, puede ser igual o diferente.

Los grupos cicloalquilo o carbociclo son anillos que contienen, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono y están saturados.

Los grupos heterocíclicos son anillos que pueden estar saturados, parcialmente insaturados o insaturados, y contener de 3 a 20 átomos, al menos uno y adecuadamente de 1 a 4 átomos son heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los anillos pueden ser sistema(s) de anillo(s) heterocíclico(s) monocíclicos, condensados, en puente, o epiro bicíclico. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de alrededor de 3 a 12 átomos anulares, con 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y adecuadamente de 3 a 7 átomos miembros, en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de alrededor de 7 a 17 átomos anulares,

adecuadamente de 7 a 12 átomos anulares. El(Los) anillo(s) heterocíclico(s) bicíclico(s) pueden ser sistemas anulares condensados, espiro, o en puente.

Ejemplos de grupos heterocíclico que están saturados o parcialmente saturados incluyen éteres cíclicos (oxiranos) tales como óxido de etileno, tetrahidrofurano, dioxano, y éteres cíclicos sustituidos. Heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidrotriazina, tetrahidropirazol, y similares. Los heterociclos típicos que contienen azufre incluyen tetrahidrotiofeno, dihidro-1,3-ditio-2-ilo, y hexahidrotiepin-4-ilo. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatiol-4-ilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidro-oxatiazolilo, hexahidrotriazinilo, tetrahidro-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobencimidazolilo, y octahidrobenzotiazolilo. Para heterociclos que contienen azufre, también se pueden incluir los heterociclos con azufre oxidado que contienen grupos SO o SO₂. Los ejemplos incluyen las formas de sulfóxido y de sulfona de tetrahidrotiofeno. Un valor adecuado para un grupo heterocíclico que posee 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Los grupos heterocíclicos que son de naturaleza aromática se denominan grupos "heteroarilo". Estos grupos son un anillo heterocíclico aromático mono-, bi- o policíclico que incorpora uno o más (por ejemplo 1-4) heteroátomos seleccionados de N, O, y S. El término heteroarilo incluye tanto especies monovalentes como especies divalentes. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" también abarca sistemas anulares en los que al menos un anillo es un anillo aromático que contiene 1 ó más heteroátomos seleccionados de O, S y N, y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Un grupo heteroarilo es un anillo aromático de 5-7 miembros o un anillo bicíclico condensado 6,6 ó 6,5 que contiene uno o más heteroátomos anulares seleccionados de N, S, O. Los ejemplos incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina y quinolona.

Preferiblemente, R¹ representa un grupo alquilo de C₁₋₆ de cadena lineal opcionalmente sustituido con alcoxi de C₁₋₃, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, metoximetilo o metoxietilo. En una realización particular, R¹ es metilo.

En una realización particular, Z¹ es alquileo de C₂₋₆, en particular un grupo alquileo de C₂₋₆ de cadena lineal, por ejemplo un grupo alquileo de C₂₋₄ de cadena lineal. Un ejemplo particular de Z¹ es n-propileno.

En una realización particular, X¹ representa NR⁵, >N-COR⁵, NR⁵CO, NR⁵SO₂ o >N-SO₂R⁵. (Para evitar dudas, en la definición de X¹, el primer átomo que aparece está enlazado al grupo Z¹. De este modo, cuando X¹ es SO₂NR⁵, el átomo de azufre está enlazado al grupo Z¹ y el átomo de nitrógeno está enlazado al grupo Y¹.)

En otra realización, X¹ representa NR⁵ o >N-COR⁵.

Cuando R⁶ está presente en cualquier grupo X¹, se selecciona adecuadamente de hidrógeno o alquilo de C₁₋₆, tal como metilo.

Un ejemplo particular de X¹ es un grupo NR⁵.

Otro ejemplo particular de un grupo X¹ es >N-COR⁵.

Ejemplos particulares de grupos R⁵ incluyen hidrógeno o un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR⁷R⁸ o R⁹, en el que R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente.

Por ejemplo, R⁵ representa alquilo de C₁₋₆ o alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR⁷R⁸ o R⁹, en el que R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen anteriormente.

Particularmente, R⁵ es alquilo de C₁₋₆, en particular alquilo de C₁₋₃, tal como metilo, etilo o n-propilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR⁷R⁸, en el que R⁷ y R⁸ son como se definen anteriormente.

En todavía otra realización, R^5 es alquileo de C_1-C_6 que puede estar enlazado a un átomo de carbono en un grupo alquileo de C_2-C_6 Z^1 para formar un anillo saturado de 4-7 miembros que contiene nitrógeno. Particularmente, R^5 está enlazado a un átomo de carbono en la cadena Z^1 para formar, por ejemplo cuando X^1 es un grupo NR^5 , un anillo de piperidina.

5 En una realización particular, Y^1 representa alquileo de C_1-C_6 , tal como un grupo CH_2 .

En otra realización, cuando A es un grupo heteroarilo, es adecuadamente un anillo monocíclico que contiene seis átomos, uno o dos de los cuales son nitrógeno. De este modo, ejemplos particulares de grupos heteroarilo A incluyen piridilo y pirimidinilo, de formas adecuada piridilo.

Un ejemplo particular de anillo A es fenilo.

10 Cuando está presente, R^2 es adecuadamente halógeno tal como fluoro o cloro, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo de C_1-C_3 , tal como metilo, hidroxialquilo de C_1-C_3 , tal como hidroximetilo, haloalquilo de C_1-C_3 , tal como trifluorometilo, alcoxi de C_1-C_3 , tal como metoxi o etoxi, haloalcoxi de C_1-C_3 , tal como trifluorometoxi, alquil C_{1-3} -tio, tal como metiltio, alquil C_{1-3} -sulfonilo, tal como metilsulfonilo, o alquil C_{1-3} -sulfino, tal como metilsulfino.

Preferiblemente sin embargo, n es 0.

15 En una realización particular, R^3 representa un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi de C_{1-4} . Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, iso-propilo, n-propilo, y n-butilo. Un ejemplo particular de R^3 es n-butilo. Ejemplos particulares de un grupo alquilo sustituido con alcoxi R^3 son etoximetilo y metoxietilo.

20 Cuando está presente, cada R^a representa independientemente, de forma adecuada, halógeno, tal como cloro o fluoro, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo de C_1-C_3 , tal como metilo, hidroxialquilo de C_1-C_3 , tal como hidroximetilo, haloalquilo de C_1-C_3 , tal como trifluorometilo, alcoxi de C_1-C_3 , tal como metoxi o etoxi, haloalcoxi de C_1-C_3 , tal como trifluorometoxi, alquil C_{1-3} -tio, tal como metiltio, alquil C_{1-3} -sulfonilo, tal como metilsulfonilo, o alquil C_{1-3} -sulfino, tal como metilsulfino.

Preferiblemente sin embargo, m es 0.

25 R^7 y R^8 representan, cada uno independientemente, hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 ó 5 a 6 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10a} , alquilo de C_1-C_6 , o de C_1-C_4 , o de C_1-C_2 , o cicloalquilo de C_3-C_6 o de C_5-C_6 , estando estos los últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) grupos seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12R^{13}}$, $CONR^{12R^{13}}$, $NR^{12R^{13}}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 ó 5 a 6 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10b} , o R^7 y R^8 , junto
30 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno anular y opcionalmente uno o más (por ejemplo uno, dos o tres) heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo (tal como piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o pirrolidinilo), estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15R^{16}}$, $CONR^{15R^{16}}$, $NR^{15R^{16}}$, $NR^{15}SO_2R^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo (particularmente pirimidinilo), haloalquilo de C_1-C_6 , o de C_1-C_4 , o de C_1-C_2 (por ejemplo trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluoroetilo), cicloalquilo de C_3-C_6 o de C_5-C_6 y alquilo de C_1-C_6 , o de C_1-C_4 , o de C_1-C_2 , estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) grupos seleccionados independientemente de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18R^{19}}$, $CONR^{18R^{19}}$ o $NR^{18R^{19}}$.

45 En una realización, R^7 y R^8 representan, cada uno independientemente, hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende un grupo anular O, o NR^{10a} , o un grupo alquilo de C_1-C_6 , o de C_1-C_4 , o de C_1-C_2 opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) grupos seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12R^{13}}$, $CONR^{12R^{13}}$, $NR^{12R^{13}}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 ó 5 a 6 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10b} .

50 En otra realización, R^7 y R^8 representan, cada uno independientemente, hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende un grupo anular O o NR^{10a} , o un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12R^{13}}$, $CONR^{12R^{13}}$, $NR^{12R^{13}}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 ó 5 a 6 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10b} .

En otra realización, R^7 y R^8 representan, cada uno independientemente, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende un grupo anular O o NR^{10a} (tal como tetrahidropiranilo o N-acetilpiperidinilo) o un grupo alquilo de C_1-C_4 opcionalmente sustituido con OR^{12} .

En una realización alternativa, R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros, particularmente de 4 a 7 o de 5 a 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno anular y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, S(O)_qR¹⁵, OR¹⁵, CO₂R¹⁵, COR¹⁵, CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, heteroarilo y alquilo de C₁-C₆, o de C₁-C₄, o de C₁-C₂, estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) grupos seleccionados independientemente de ciano, S(O)_qR¹⁸, OR¹⁸, CO₂R¹⁸, SO₂NR¹⁸R¹⁹, CONR¹⁸R¹⁹ o NR¹⁸R¹⁹.

Según otra realización, R⁷ y R⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno anular y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de S(O)_qR¹⁵, OR¹⁵, CO₂R¹⁵, COR¹⁵, CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, pirimidinilo y alquilo de C₁-C₂, estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de OR¹⁸ y CO₂R¹⁸.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

2-(4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal de di-trifluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo,

4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)[2-(dimetilamino)etil]amino)metil)fenil]acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de (R)-metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 5 4-(2-((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de etilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,
- 10 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 15 2-(1-(2-((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)acetato de etilo,
- 1-(2-((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)-piperidin-4-carboxilato de metilo,
- 20 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,
- 25 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)fenil)-acetato de metilo,
- 30 2-(4-(((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (S)-metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,
- 35 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,
- 40 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 3-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 45 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxi)etil)amino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 5 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 10 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 15 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxi-piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 20 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoi)l)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 25 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxi-etil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 30 2-3-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 35 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 40 2-3-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoi)l)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 45 2-3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxi-etil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonyl)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

5 2-(4-((2-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

10 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

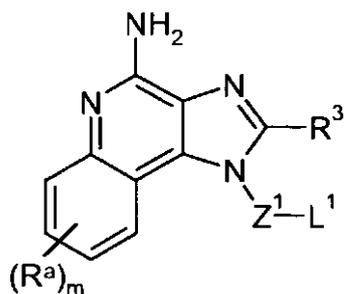
2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

15 y sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

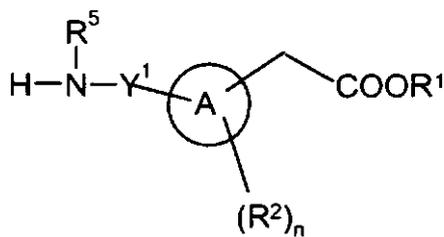
La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente, que comprende:

a) cuando X¹ es un grupo NR⁵, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

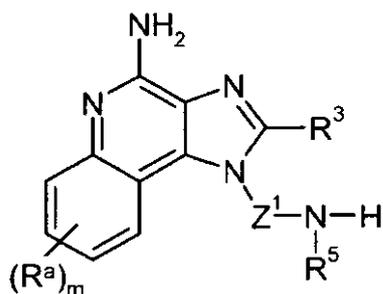
20 en la que Z¹, R³, R^a y m son como se definen en la fórmula (I) y L¹ es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

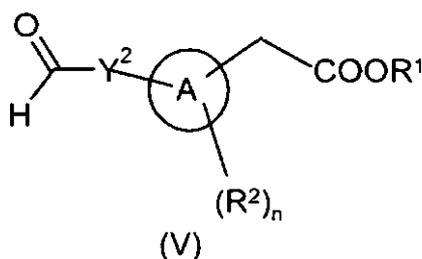
en la que Y¹, R¹, R², R⁵, A y n son como se definen en la fórmula (I); o

(b) cuando X¹ es un grupo NR⁵ e Y¹ es alquileno de C₁-C₆, hacer reaccionar un compuesto de (IV)



(IV)

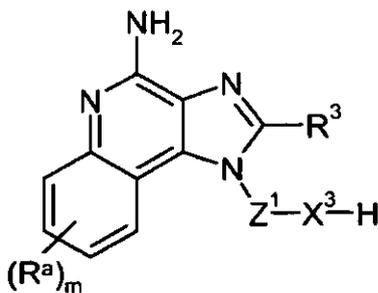
en la que R^a , R^3 , R^5 , Z^1 y m son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V)



(V)

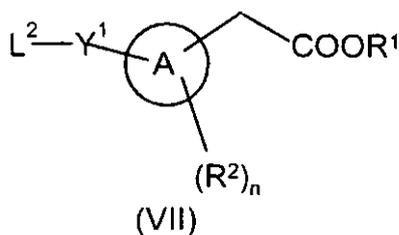
5 en la que R^1 , R^2 , A y n son como se definen en la fórmula (I) e Y^2 es un enlace o un grupo alqueno de C_{1-5} , en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo triacetoxiborohidrido sódico); o

(c) cuando X^1 es un grupo NR^5 , O o S, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que X^3 es un grupo NR^5 , O o S, y Z^1 , R^3 , R^5 , R^a y m son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VII)

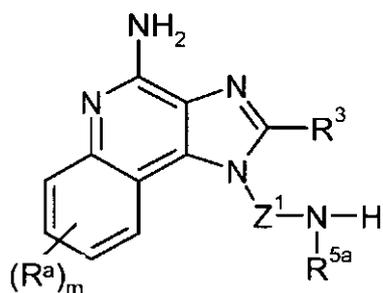


(VII)

10 en la que Y^1 , R^1 , R^2 , A y n son como se definen en la fórmula (I) y L^2 es un grupo saliente; o

(d) cuando X^1 es un grupo $S(O)_p$, en el que p es 1 ó 2, oxidar un compuesto de fórmula (I) en la que X^1 es S; o

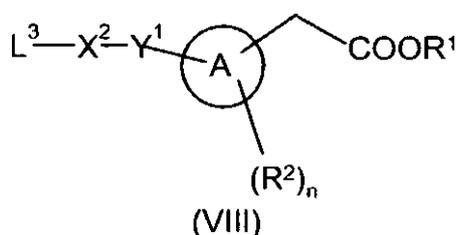
(e) cuando X^1 es un grupo NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^6CONR^5 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVA)



(IVA)

en la que R^a , R^3 , Z^1 y m son como se definen en relación con la fórmula (I) y R^{5a} es un grupo R^5 o R^6 como se definen en relación con la fórmula (I),

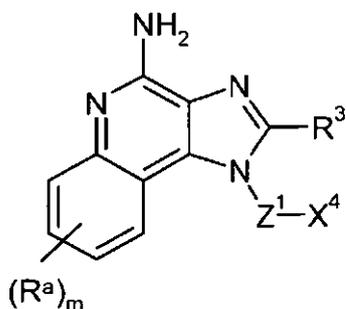
con un compuesto de fórmula (VIII)



5

en la que L^3 es un grupo saliente, tal como halo, X^2 es un grupo CO , SO_2 , $CONR^6$ o $CONR^5$, respectivamente, e Y^1 , R^1 , R^2 , A y n son como se definen en relación con la fórmula (I); o

(f) cuando X^1 es $CONR^5$ o SO_2NR^5 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

10 en la que X^4 es un ácido activado, tal como un cloruro de ácido o SO_2Cl , R^a , R^3 , Z^1 y m son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente; o

(h) cuando X^1 es $>N-COR^5$ o $>N-SO_2R^5$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que X^1 es NR^5 , en el que R^5 es hidrógeno, con un compuesto de fórmula (X) o (XI) respectivamente



15



en las que L^4 es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, y R^5 se define en relación con la fórmula (I); y después, si se desea o es necesario, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas:

- convertir el compuesto obtenido en otro compuesto de fórmula (I),
- eliminar cualesquiera grupos protectores,

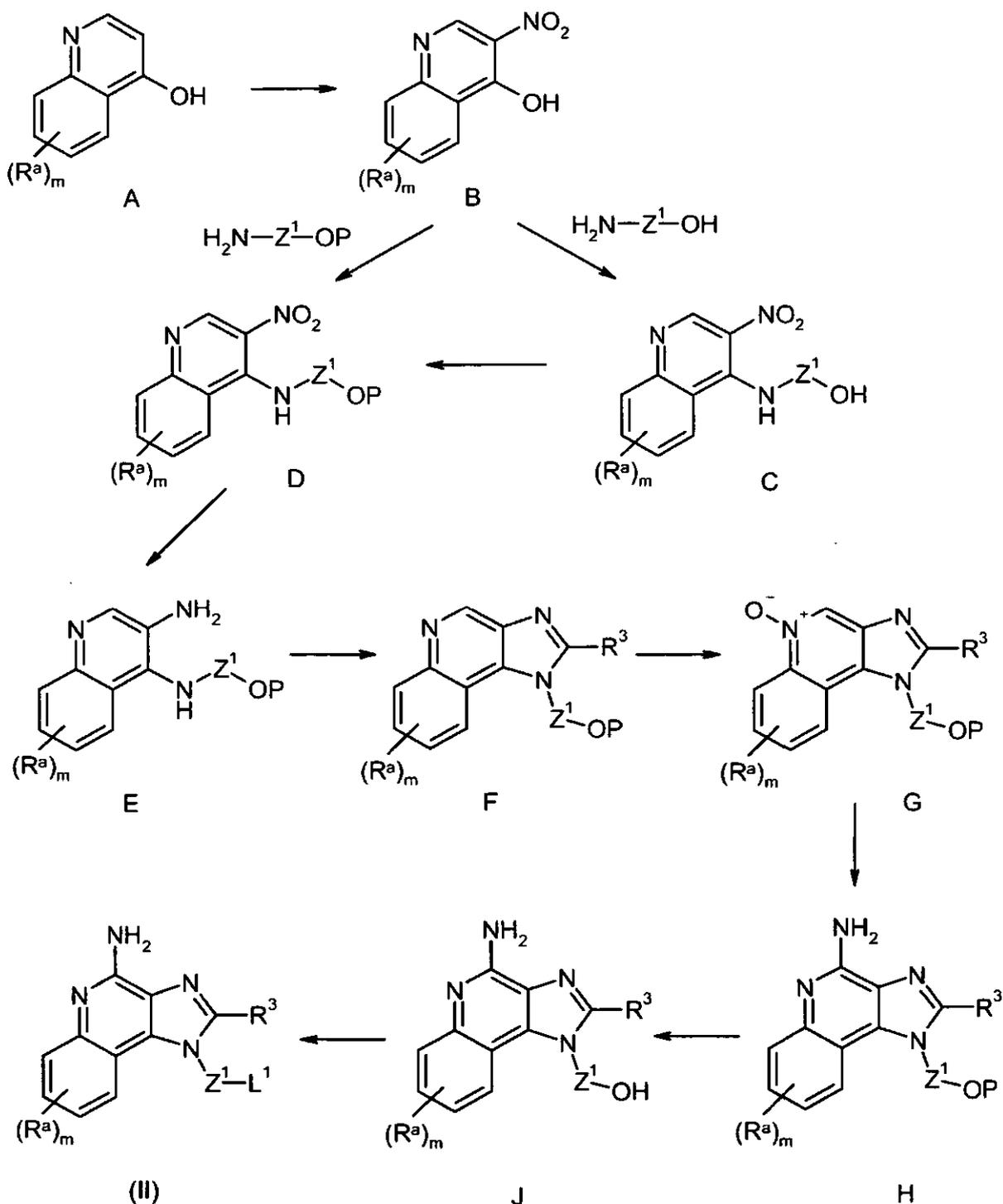
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En la reacción (a) y (c) anterior, los grupos salientes adecuados L^1 y L^2 son átomos de halógeno tales como bromo o cloro, así como un alcohol activado tal como mesilato o tosilato. Las reacciones se pueden llevar a cabo convenientemente en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidinona o *N,N*-dimetilformamida a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 150°C. La reacción se puede efectuar de forma adecuada mediante la presencia de una base (por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio).

5

En el proceso (b), la reacción se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente orgánico tal como 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 100°C.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar como se ilustra en el esquema de reacción A:



10

Esquema A

en el que R^a, m, R³ y Z¹ son como se definen con relación a la fórmula (I), y P es un grupo protector.

El compuesto de fórmula (B) se prepara mediante nitración de un compuesto de fórmula (A). Los agentes nitrantes adecuados incluyen ácido nítrico. La reacción se efectúa de forma adecuada en un disolvente orgánico tal como un ácido orgánico tal como ácido propiónico. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada, por ejemplo desde la temperatura ambiente hasta 150°C.

Los compuestos de fórmula (C) se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (B) con una mezcla de cloruro de tionilo y DMF para dar el cloruro de arilo, que entonces se puede desplazar con un aminoalcohol. La cloración se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente tal como diclorometano, preferiblemente a temperatura elevada. El desplazamiento del cloruro con un aminoalcohol se lleva a cabo de forma adecuada en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o base de Hunigs, y en un disolvente orgánico tal como diclorometano, a una temperatura en el intervalo de 0 a 40°C.

Los compuestos de fórmula (D) se preparan añadiendo un grupo protector adecuado al grupo terminal hidroxílico. Esto se puede efectuar usando química convencional como se explica por ejemplo en "Protective Groups in Organic Syntesis" de Teodora Green (editor: John Wiley & Sons). Un grupo protector adecuado P para el grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo, o un grupo sililo, por ejemplo *terc*-butil(dimetil)sililo. Los compuestos de fórmula (D) también se pueden preparar añadiendo un aminoalcohol protegido a un compuesto de fórmula (B), usando las mismas condiciones como antes.

El compuesto de fórmula (D) se reduce entonces para formar un compuesto de fórmula (E). Los agentes reductores adecuados incluyen polvo de hierro en un disolvente adecuado, tal como ácido acético o borohidruro de sodio, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un 15% de cloruro de níquel, en un disolvente adecuado, tal como metanol, o hidrogenación. Las condiciones de hidrogenación adecuadas incluyen el uso de hidrógeno gaseoso a presión elevada, por ejemplo a 2-5 bares, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de 1% de platino sobre carbono. La reacción se efectúa de forma adecuada a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (E) se ciclan entonces para formar el compuesto de fórmula (F). Las condiciones de ciclación adecuadas incluyen la reacción con un cloruro de ácido en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como N-metilpirrolidinona, o un ácido en presencia de un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como N-metilpirrolidina. Como alternativa, el compuesto de fórmula (F) se puede preparar mediante reacción de ciclación con un ortoéster en un disolvente adecuado, tal como N-metilpirrolidinona, en presencia de un catalizador adecuado tal como 10% en moles de ácido toluenosulfúrico. La reacción se efectúa de forma adecuada a temperaturas elevadas, por ejemplo de 30-150°C.

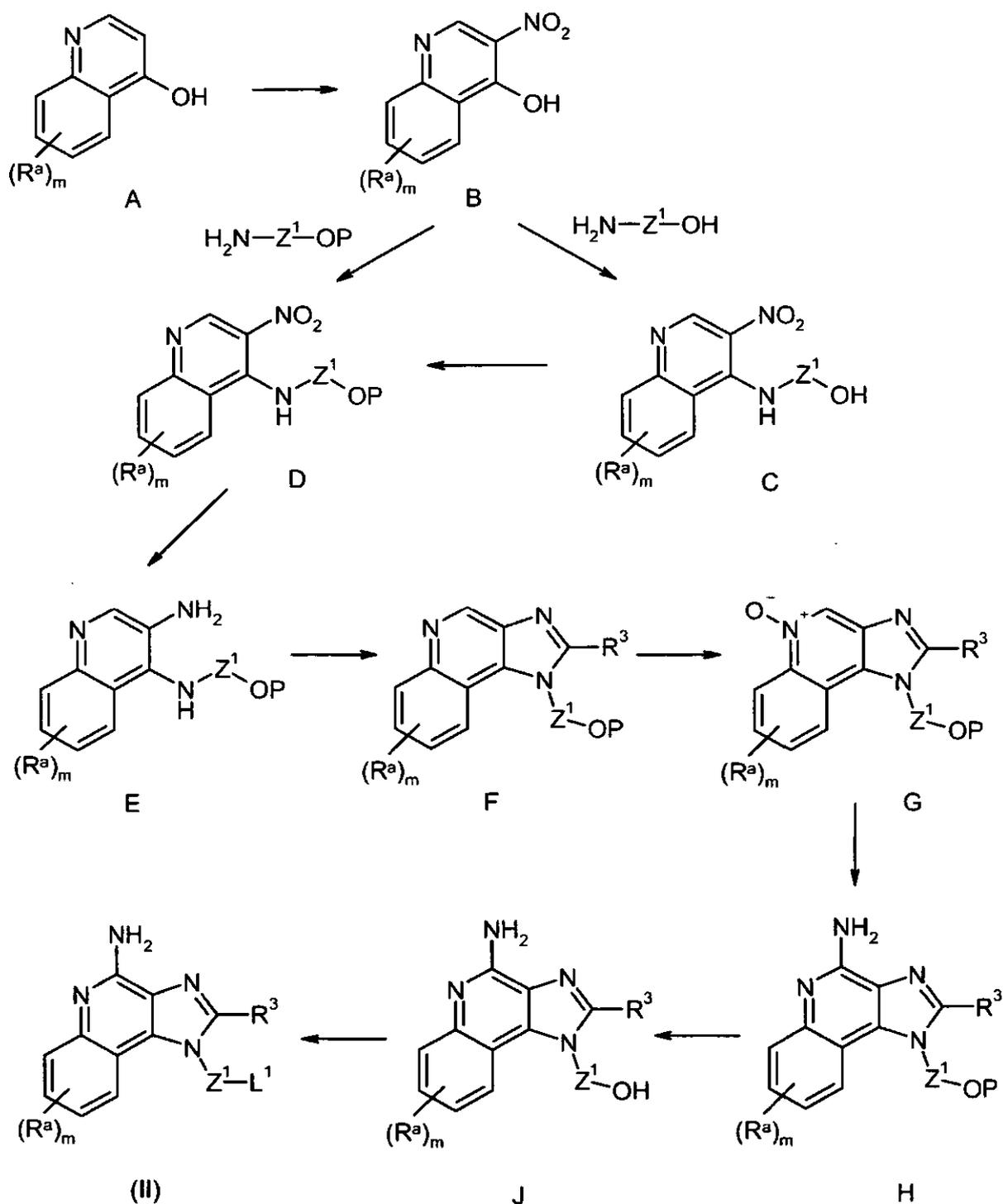
Los compuestos de fórmula (F) se pueden oxidar a los compuestos de fórmula (G) mediante reacción con un agente oxidante, tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico o peróxido de hidrógeno. La reacción se efectúa de forma adecuada en un disolvente orgánico, tal como diclorometano o metanol, a temperaturas reducidas, por ejemplo en el intervalo de -10°C a temperatura ambiente.

Subsiguientemente, el compuesto de fórmula (G) se hace reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo y amoníaco acuoso para convertirlo en el compuesto de fórmula (H). La reacción se efectúa de forma adecuada en un disolvente orgánico, tal como diclorometano. Adecuadamente se emplean temperaturas en el intervalo de 0-40°C, y convenientemente a temperatura ambiente.

La desprotección del compuesto resultante de fórmula (H) produce un compuesto de fórmula (J). Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo bencilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

El producto de fórmula (J) se convierte entonces en un compuesto de fórmula (II) mediante formación de un grupo saliente adecuado tal como halo, por ejemplo cloro o bromo, o un alcohol activado, tal como un mesilato o tosilato. Por ejemplo, el cloruro se puede formar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (J) con cloruro de tionilo. Preferiblemente, en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura entre 20-40°C.

Los compuestos de fórmulas (IV) y (IVA) se pueden preparar mediante una ruta análoga como se ilustra en el Esquema B.



en el que R^a , m , R^3 y Z^1 son como se definen con relación a la fórmula (I), R^{5a} es como se define en relación con la fórmula (IVA), y P^1 es un grupo protector de amino.

- 5 Los compuestos de fórmula (K) o (L) se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (B) con una mezcla de cloruro de tionilo y DMF para dar el cloruro de arilo, que entonces se puede desplazar con un diaminoalcano, o una forma protegida del mismo. La cloración se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente tal como diclorometano, preferiblemente a temperatura elevada. El desplazamiento del cloruro con un diaminoalcano, o una forma protegida del mismo, se lleva a cabo de forma adecuada en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o base de Hunigs, y en un disolvente orgánico tal como diclorometano, a una temperatura en el intervalo de 0 a 40°C.
- 10

Cuando se usa un diaminoalcano, se prepara un compuesto de fórmula (K) que se puede proteger subsiguientemente para formar un compuesto de fórmula (L) usando métodos convencionales.

Un grupo protector adecuado P¹ es, por ejemplo, un grupo tal como un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo bencilóxicarbonilo. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo.

La reducción del producto de fórmula (L) usando, por ejemplo, condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reducción del compuesto de fórmula (D) producirá un compuesto de fórmula (M). Éste a su vez se puede ciclar a un compuesto de fórmula (N) usando condiciones análogas a las descritas anteriormente para la ciclación del compuesto de fórmula (E), se puede oxidar a un compuesto de fórmula (Q) usando condiciones análogas a las descritas anteriormente para la oxidación del compuesto de fórmula (F), y el producto se puede hacer reaccionar con cloruro de *p*-toluenosulfonilo y amoníaco acuoso para formar el compuesto de fórmula (S) usando, por ejemplo, condiciones análogas a las descritas anteriormente para la preparación del compuesto de fórmula (H).

La desprotección del compuesto de fórmula (S) resultante produce un compuesto de fórmula (IV). Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo alcóxicarbonilo, tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetóxicarbonilo, tal como un grupo bencilóxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector ftaloilo se puede eliminar mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Adecuadamente en el Esquema B, R⁵ es hidrógeno, que se puede convertir en un grupo R⁵ diferente más tarde, por ejemplo una vez que el compuesto de fórmula (IV) se ha convertido en un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (VI) en los que X¹ es NR⁵ se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (XII)



Las condiciones de acoplamiento serán similares a las descritas anteriormente para las reacciones (a) y (c).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en otros compuestos de fórmula (I) usando métodos convencionales. Por ejemplo, en el proceso (h) anterior, los compuestos en los que R⁵ es hidrógeno se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (X) u (XI)



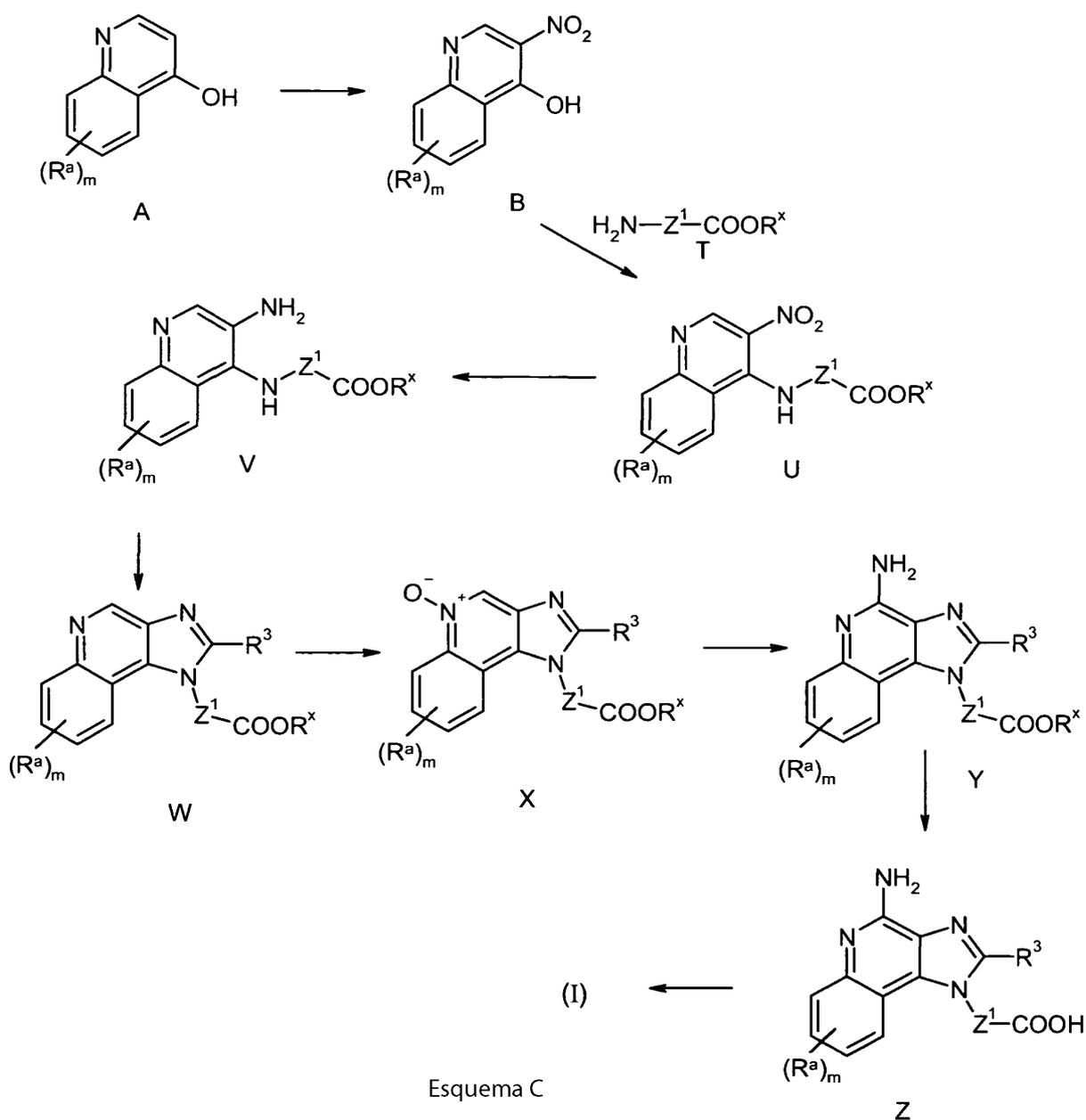
o



en los que L⁴ es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, y R⁵ se define en relación con la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, dimetilformamida y/o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina. Adecuadamente se emplean temperaturas en el intervalo de 0 a 150°C.

De forma similar, la oxidación de los compuestos de fórmula (I) durante el proceso (d) anterior se puede llevar a cabo en condiciones convencionales, por ejemplo mediante reacción con un agente oxidante tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico o peróxido de hidrógeno. La reacción se efectúa de forma adecuada en un disolvente orgánico tal como diclorometano o etanol, a temperaturas, por ejemplo, en el intervalo de 0-40°C.

Los compuestos de fórmula (IX) anteriores, en los que X⁴ es un ácido activado, tal como un cloruro de ácido, se preparan de forma adecuada mediante una reacción como se expone en el Esquema C.



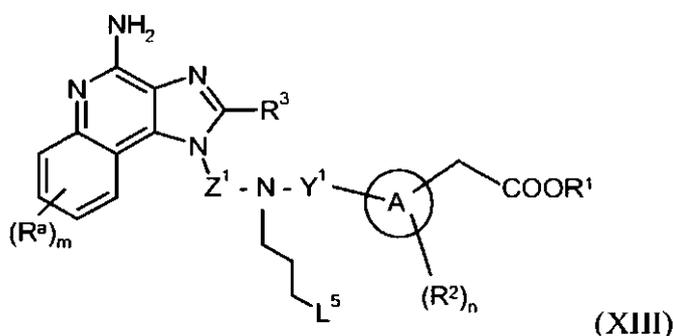
Las condiciones usadas para las reacciones mostradas en el Esquema C son generalmente similares a las usadas en etapas análogas en el Esquema B. Un compuesto de fórmula Y se puede convertir en un compuesto de fórmula Z con una base tal como hidróxido de litio o de sodio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o metanol y agua. Como alternativa, el éster se puede hidrolizar en condiciones ácidas, tal como HCl acuoso, preferiblemente a temperatura elevada. Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (Z) mediante activación del ácido a un haluro de ácido, tal como cloruro, con un reactivo tal como cloruro de tionilo, y después se puede tratar con un compuesto de fórmula (III). La formación del cloruro de ácido se puede llevar a cabo convenientemente pura o en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 80°C. El ácido activado se trata entonces con un compuesto de fórmula (III), la reacción se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, con una base tal como trietilamina, a temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 80°C. Como alternativa, el ácido se puede activar con un agente de acoplamiento tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio.

Los compuestos de fórmula (IX) anteriores, en los que X^4 es SO_2Cl , se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con sulfito de sodio, y después tratamiento del sulfonato con un agente clorante, tal como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo, para dar el cloruro de sulfonilo. El cloruro de sulfonilo se puede hacer reaccionar entonces con un compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano o diclorometano, con una base tal como trietilamina, a una temperatura, por ejemplo, en el intervalo de 0 a 80°C.

5 Un compuesto de fórmula (I) en la que X^1 es NR^5 y R^5 es hidrógeno se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) correspondiente, en el que R^5 es $-COCH_2NR^7R^8$, mediante reacción con cloruro de cloroacetilo, seguido de una amina de fórmula R^7R^8NH en la que R^7 y R^8 son como se definen anteriormente. La primera etapa se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente orgánico tal como diclorometano o acetonitrilo, con un equivalente de cloruro de cloroacetilo. De forma adecuada, se emplean temperaturas en el intervalo de $0^\circ C$ a $50^\circ C$. En la segunda etapa, la reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente orgánico tal como diclorometano o acetonitrilo, con un exceso de una amina R^7R^8NH . De forma adecuada, se emplean temperaturas en el intervalo de $0^\circ C$ a $100^\circ C$.

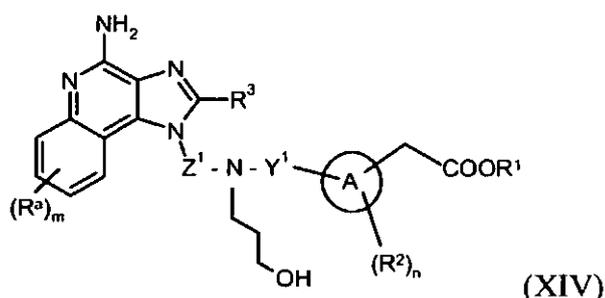
10 Un compuesto de fórmula (I), en el que X^1 es NR^5 , y R^5 es hidrógeno, también se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) correspondiente en el que R^5 es un grupo alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo propilo) sustituido con NR^7R^8 mediante reacción con un compuesto de fórmula (XX), $L^{10}-R^5$, en el que L^{10} es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, y R^5 es como se define anteriormente. La reacción se lleva a cabo de forma adecuada en un disolvente orgánico, tal como dimetilformamida o acetonitrilo, preferiblemente con un equivalente de un compuesto de fórmula (XX), opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina y una sal tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio. De forma adecuada, se emplean temperaturas en el intervalo de $0^\circ C$ a $100^\circ C$.

15 Un compuesto de fórmula (I) en el que X^1 es NR^5 , y R^5 es un grupo alquilo de C_1-C_6 (por ejemplo propilo) sustituido con NR^7R^8 , también se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



20 en la que L^5 es un grupo saliente, por ejemplo cloro o mesilato, y m , R^a , R^1 , n , R^2 , R^3 , A , Z^1 e Y^1 son como se definen anteriormente, con una amina de fórmula (XXI), R^7R^8NH , en la que R^7 y R^8 son como se definen anteriormente. La reacción se puede llevar a cabo usando un exceso de la amina R^7R^8NH en un disolvente orgánico, tal como DMF o dioxano, a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, $40^\circ C-150^\circ C$. Como aditivo en la reacción, se puede usar yoduro de sodio.

Un compuesto de fórmula (XIII) se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XIV) correspondiente



25 El alcohol se puede convertir en un grupo saliente usando métodos convencionales, por ejemplo mediante reacción con cloruro de tionilo en un disolvente apropiado, tal como DCM, a una temperatura de $20-100^\circ C$.

Un compuesto de fórmula (XIV) se puede formar usando la ruta en el esquema A y la química anterior.

Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VII), (VIII), A, (XII), (XX) y (XXI) son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de compuestos conocidos mediante métodos convencionales.

30 Se apreciará por los expertos en la técnica que en los procedimientos de la presente invención ciertos grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo o amino, en los reactivos, pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

5 Los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden convertirse a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácidos tal como hidrocloreuro, hidrobromuro, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, o *p*-toluensulfonato. Las sales preferidas incluyen sales de ácido dimetanosulfónico, monosacarina, disacarina, ácido di-1-hidroxi-2-naftoico (di-xinafoato), ácido dibencenosulfónico (di-besilato), ácido mandélico y ácido fumárico.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisómeras. Debe entenderse que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas, incluyendo los racematos. El uso de tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención. Se desean en particular formas enantioméricamente puras.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como compuestos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de tipo toll (especialmente TLR7), y así pueden usarse en el tratamiento de:

20 1. aparato respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo: asma, que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo inducida por aspirina y por AINEs) y asma inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis cística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; alveolitis alérgica; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia antineoplásica, e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculares y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, incluyendo tratamiento de tos crónica asociada con dolencias inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda, incluyendo el resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus;

30 2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, pénfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; 35 celulitis, tanto infecciosas como no infecciosas; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanómico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, incluyendo erupciones fijas por fármacos;

40 3. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis, incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones, que incluyen víricas, fúngicas y bacterianas;

4. genitourinario: nefritis, incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis, incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

45 5. rechazo de los aloinjertos: agudo y crónico después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto frente al huésped;

6. otros trastornos autoinmunitarios y trastornos alérgicos, incluyendo artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes melitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinófila, síndrome de hiper IgE, síndrome de antifosfolípido y síndrome de Sazary;

50 7. oncología: tratamiento de cánceres comunes, incluyendo tumores de próstata, mama, pulmón, ováricos, pancreáticos, de intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y malignidades que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedad metastásica y recidivas de tumores, y síndromes paraneoplásicos; y,

55 8. enfermedades infecciosas: enfermedades por virus, tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molluscum contagiosum, viruela, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela

zoster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, gripe, para-influenza; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades fúngicas, clamidia, candida, aspergillus, meningitis criptocócica, neumocistis carni, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosomas y leishmaniasis.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades de profármacos. Un profármaco se define como un derivado sintético activo que se diseña para sufrir biotransformaciones hasta una forma menos activa fácilmente excretable al entrar en la circulación sistémica, minimizando por lo tanto los efectos secundarios sistémicos. De este modo, al administrarlo, un compuesto de la invención se degrada rápidamente de forma enzimática para producir un producto de degradación que tiene un efecto médico sustancialmente reducido.
10 Un efecto médico, como se define aquí, significa una actividad farmacológica del compuesto de la invención, incluyendo actividad específicamente inductora de interferón y/o supresión de la actividad productora de IL-4/IL-5.

El efecto médico del producto de degradación es preferiblemente 10 veces, más preferiblemente 100 veces menor que el del compuesto de la invención (es decir, compuesto progenitor).

15 La actividad farmacológica se puede medir usando métodos conocidos en la técnica, preferiblemente usando métodos de evaluación in vitro tales como kits de ELISA comercialmente disponibles, o el ensayo biológico descrito en el Ejemplo 7 de la presente memoria descriptiva.

De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, para uso en terapia.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados de manera correspondiente.

25 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o que por otra parte se consideran en un riesgo mayor, de la enfermedad o afección en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas por análisis o rastreo genético que son particularmente susceptibles al desarrollo de la enfermedad o afección.

30 En particular, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, HPV, infecciones bacterianas y dermatosis.

35 El tratamiento anticanceroso definido anteriormente en la presente memoria puede aplicarse como una única terapia o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía o radioterapia o quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

40 (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere, e inhibidores de polocinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

45 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorrelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

50 (iii) agentes anti-invasión (por ejemplo, inhibidores de la familia de las cinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolona (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem, 2,004, 47, 6658-6661), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor de activador de plasminógeno urocinasa o anticuerpos contra Heparanasa);
55

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra factores de crecimiento y anticuerpos contra receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier anticuerpo contra factores de crecimiento o receptores de factores de crecimiento descritos por Stem et al. *Critical reviews in oncology/haematology*, 2005, Vol. 54, págs. 11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa de la familia EGFR, tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina cinasa erbB2 tales como lapatinib, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib, inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular a través de MEK y/o AKT cinasas, inhibidores de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl cinasa, inhibidores de cinasa receptora de IGF (factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de la aurora cinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina tales como los inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin™) e inhibidores de tirosina cinasa receptora VEGF, tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 en el documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en el documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) y SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacionales WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354, y compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina)];

(vi) agentes de lesión vascular tales como Combretastatina A4 y compuestos descritos en las Solicitudes de Patente internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas indicadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) estrategias de terapia génica, que incluyen por ejemplo estrategias para reemplazar genes anormales, tales como p53 anormal o BRCA1 o BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como las que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) estrategias de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4, o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que emplean células inmunitarias transfectadas tales como las células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Se describe además un método para tratar, o reducir, el riesgo de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias o afección (por ejemplo asma o EPOC), que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, cuando es inhalada, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Alternativamente, cuando el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar por sí mismos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I)/sal (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso, e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en este documento, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía tópica (por ejemplo, a la piel o al pulmón y/o a las vías respiratorias) en forma de, por ejemplo, cremas, disoluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvos secos, por ejemplo formulaciones en el dispositivo de inhalación conocido como Turbuhaler®; o por vía sistémica, por ej. mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de una disolución estéril, suspensión o emulsión para inyección (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión); o por administración rectal en forma de supositorios.

20 Las formulaciones en polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar por inhalación oral o nasal. Para la inhalación, el compuesto está de forma adecuada finamente dividido. El compuesto finamente dividido preferiblemente tiene un diámetro promedio de masa menor que 10 micrómetros (μm), y puede suspenderse en una mezcla de propelentes con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso de C_8 - C_{20} o su sal (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquilsacárido, un tensioactivo perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de una sola dosis o de multidosis, y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la inspiración.

30 Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la invención con una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro poliol. Los vehículos adecuados son azúcares, por ejemplo lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar revestido con otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede administrar en cápsulas de gelatina duras, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo.

35 Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el proceso de inhalación. Este polvo de partículas esféricas se puede introducir en el depósito de fármaco de un inhalador de múltiples dosis, por ejemplo el conocido como Turbuhaler® en el que una unidad de dosificación mide la dosis deseada, que entonces es inhalada por el paciente. Con este sistema se dispensa el ingrediente activo, con o sin sustancia vehículo, al paciente.

40 Para la administración oral, el compuesto de la invención puede mezclarse con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina, y similares; y luego se prensa en comprimidos. Si son necesarios comprimidos revestidos, los núcleos, preparados como se ha descrito anteriormente, se pueden revestir con una disolución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, el comprimido puede revestirse con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

45 Para la preparación de cápsulas blandas de gelatina, el compuesto de la invención se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas duras de gelatina pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes para comprimidos anteriormente mencionados. También pueden rellenarse cápsulas duras de gelatina con formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención.

50 Las preparaciones líquidas para la aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo disoluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

55 Los compuestos de la invención pueden administrarse también junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

Se describen terapias de combinación en las que un compuesto de la invención, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra de manera concurrente o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

5 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias EPOC, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) tal como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, Remicade, CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF (tal como Enbrel); inhibidores no selectivos de ciclooxigenasas COX-1/COX-2
10 ya sea que se apliquen por vía tópica o sistémica (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, azapropazona, pirazolonas tal como fenilbutazona, salicilatos tal como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides (ya sea que se administren por vías tópicas, orales, intramusculares, intravenosas o intra-articulares); metotrexato, lefunomida; hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u otros preparados parenterales
15 o preparaciones de oro orales.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenileuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-*terc*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca
20 ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo, tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista de receptor para leucotrienos (LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄) seleccionado del grupo que consiste en las fenotiazin-3-1-sustituidas tales como L-651.392; amidino compuestos tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; benzenocarboximidamidas tales como BIII 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.
25

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), tal como una metilxantanina, incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzimas de la PDE, incluyendo un inhibidor de PDE₄, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D}, o un inhibidor de PDE₅.
30

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de histamina de tipo 1, tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.
35

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista gastroprotector del receptor tipo 2 de histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 4 de histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista de alfa-1/alfa-2 adrenergico, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina e hidrocloreuro de etilnorepinefrina.
40

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente anticolinérgico, incluyendo antagonistas del receptor muscarínico (M₁, M₂ y M₃), tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina y telenzepina.
45

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista beta-adrenergico (que incluye los subtipos 1-4 del beta receptor), tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromilo de sodio.
50

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un compuesto mimético del factor de crecimiento de tipo I similar a la insulina (IGF-1).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.
55

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMPs), es decir, estromelinas, colagenasas y gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10), y estromelina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12.

5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con moduladores de la función del receptor de quimiocinas, tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 para la familia C-X3-C.

10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con una citocina o modulador de la función citocínica, incluyendo alfa-, beta- y gamma-interferón; interleucinas (IL), incluyendo IL1 a 15, y antagonistas o inhibidores de interleucinas, incluyendo agentes que actúan sobre las rutas de señalización de citocinas.

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparado de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig, tal como anti-IgE (omalizumab).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y otro agente anti-inflamatorio aplicado por vía tópica o sistémica, tal como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, ditanol o calcipotriol.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano, tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antivírico, incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa, tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, tal como nevirapina o efavirenz.

25 Un compuesto de la invención también se puede usar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento de cáncer; por ejemplo, los agentes adecuados incluyen:

30 (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación del mismo, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, o un taxoide tal como taxol y taxotere); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);

40 (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un reductor del receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorrelina o buserelina), un progestágeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de 5 α -reductasa tal como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión celular por cáncer (por ejemplo, un inhibidor de metaloproteinasas como marimastat, o un inhibidor de la función del receptor de activador de plasminógeno urocinasas);

45 (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo contra el factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina cinasa o un inhibidor de la serina/reonina cinasa, un inhibidor de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la familia de receptores de tirosina cinasa EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas, o un inhibidor de la familia de factores de crecimiento de hepatocitos;

55 (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo contra el factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab, un compuesto descrito en los documentos WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha_v\beta_3$ o una angiostatina);

(vi) un agente de daño vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto descrito en los documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

(vii) un agente usado en la terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de las dianas listadas anteriormente, tal como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;

5 (viii) un agente usado en una estrategia de terapia génica, por ejemplo estrategias para sustituir genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, estrategias de GDEPT (terapia de profármaco enzimático dirigida a genes) tales como las que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; o

10 (ix) un agente usado en una estrategia inmunoterapéutica, por ejemplo estrategias ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de la colonias de granulocitos y macrófagos, estrategias para reducir la anergia de linfocitos T, estrategias que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias que usan estirpes celulares tumorales transfectadas con citocinas, y estrategias que usan anticuerpos antiidiotípicos.

15

Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1A y 1B muestran el patrón de XRPD y los datos para la sal monosacárica de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, descrita en el Ejemplo 75.

20 Las Figuras 2A y 2B muestran el patrón de XRPD y los datos para la sal disacárica de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, descrita en el Ejemplo 76.

25 Las Figuras 3A y 3B muestran el patrón de XRPD y los datos para la sal del ácido di-1-hidroxi-2-naftoico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, polimorfo A, descrito en el Ejemplo 77.

Las Figuras 3C y 3D muestran el patrón de XRPD y los datos para la sal del ácido di-1-hidroxi-2-naftoico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, polimorfo B, descrito en el Ejemplo 77.

30 Las Figuras 4A y 4B muestran el patrón de XRPD y los datos para la sal del ácido dibencenosulfónico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, descrita en el Ejemplo 78.

Las Figuras 5A y 5B muestran el patrón de XRPD y los datos para la sal del ácido mandélico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, descrita en el Ejemplo 79.

35 Las Figuras 6A y 6B muestran el patrón de XRPD y los datos para la sal del ácido fumárico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, descrita en el Ejemplo 80.

40 Las Figuras 7A y 7B muestran el patrón de XRPD y los datos para la sal del ácido dimetanosulfónico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, polimorfo A, descrito en el Ejemplo 81.

Las Figuras 7C y 7D muestran el patrón de XRPD y los datos para la sal del ácido dimetanosulfónico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, polimorfo B, descrito en el Ejemplo 81.

La presente invención se explicará ahora más con referencia a los ejemplos ilustrativos siguientes.

45 **Experimental**

50 Excepto que se señale de otro modo, las disoluciones orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico. RPHPLC significa HPLC preparativa de fase inversa usando columnas Waters Symmetry C8, Xterra, Xbridge o Phenomenex Gemini, usando acetonitrilo y acetato amónico acuoso, amoniaco, ácido fórmico o ácido trifluoroacético como tampón cuando fuera apropiado. La cromatografía de columna se llevó a cabo en gel de sílice. Tratar con SCX significa que la mezcla se adsorbió sobre SCX y se eluyó con un disolvente apropiado, tal como metanol o acetonitrilo, y después el producto de la base libre se eluyó con amoniaco acuoso/metanol.

Se usaron las siguientes abreviaturas:

	EtOAc	acetato de etilo
	DCM	diclorometano
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
5	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	THF	tetrahidrofurano
	MeOH	metanol
	TFA	ácido trifluoroacético
10	HCl	cloruro de hidrógeno
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sodio
	TEA	trietilamina
	MeCN	acetonitrilo
15	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	EDCI	hidrocloruro de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	rt	temperatura ambiente
	h	horas
20	min	minutos
	M	molar
	MS	espectrometría de masas
	PyBop	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
	APCI	método de ionización química atmosférica
25	ESI	método de ionización por pulverización electrónica
	RMN	resonancia magnética nuclear

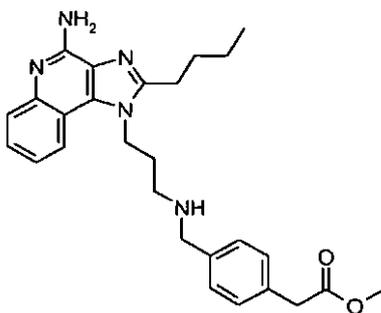
Detalles de instrumentos:

30 XRPD – máquina PANalytical CubiX PRO en configuración \emptyset - \emptyset a lo largo del intervalo de barrido 2° a 40° 2 \emptyset con exposición durante 100 segundos por incremento de 0,02°. Los rayos X se generaron mediante un tubo de foco fino largo de cobre que funciona a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre fue 1,5418 Å. El dato se recogió en soportes de valor de referencia de cero, en los que se colocaron ~2 mg del compuesto. El soporte estaba hecho de un cristal único de silicio, que se había cortado a lo largo de un plano no difractante, y después se pulió en un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se negaron mediante extinción de Bragg.

35 Los termogramas de DSC se midieron usando un calorímetro de barrido diferencial TA Q1000, con bandejas de aluminio y tapas agujereadas. Los pesos de las muestras variaron entre 0,3 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo bajo un flujo de nitrógeno gaseoso (50 ml/min.) y la temperatura se estudió de 25 a 300°C a una velocidad constante de incremento de temperatura de 10°C por minuto.

Ejemplo 1

40 2-(4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo



(i) 3-Nitroquinolin-4-ol

Se combinaron y se calentaron hasta 125°C 4-hidroxiquinolina (22,2 g) y ácido propiónico (200 ml). Se añadió gota a gota durante 1,5 h ácido nítrico (21,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 15 min. adicionales y se enfrió hasta rt. La mezcla se diluyó con etanol, y el sólido se recogió mediante filtración a vacío. El sólido se lavó con etanol, con agua y después etanol. El residuo se puso a reflujo en etanol, y la mezcla caliente se filtró y se secó para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 22 g

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 13,00 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,26 (1H, m), 7,81 (1H, ddd), 7,75 - 7,71 (1H, m), 7,53 (1H, ddd)

(ii) {3-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]propil}carbamato de *tert*-butilo

A una disolución agitada de 3-nitroquinolin-4-ol (8,15 g) en DCM (100 ml) se añadió DMF (3,33 ml) y cloruro de tionilo (3,47 ml), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 2,5 h cuando todos los sólidos se disolvieron. La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota una disolución de éster *tert*-butílico del ácido (3-aminopropil)-carbámico (8,3 g) y Et_3N (6,5 ml) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, después se vertió en una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y el producto se extrajo usando DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, con agua, se secó, se filtró, y los disolventes se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del subtítulo (13 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 9,66 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,77 (1H, t), 7,49 (1H, ddd), 4,65 (1H, s), 4,01 (2H, dd), 3,33 (2H, q), 2,02 (2H, quintete), 1,40 (9H, s)

MS: APCI (+ve): 347

(iii) {3-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]propil}carbamato de *tert*-butilo

El producto de la etapa (ii) (12 g) se disolvió en THF seco (250 ml), se añadió catalizador de Pt al 1%/C (3 g), y la mezcla de reacción se hidrogenó (presión H_2 : 3 bares) durante 72 h a rt. El producto se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio y se purificó vía una columna de óxido de aluminio neutra eluyendo con MeOH al 4% en DCM, y se purificó adicionalmente vía RPHPLC para dar compuesto del subtítulo, rendimiento 1,3 g.

RMN ^1H δ (CD_3OD) 8,34 (1H, s), 8,09 - 8,02 (1H, m), 7,80-7,74 (1H, m), 7,44 - 7,38 (2H, m), 3,34-3,30 (2H, m), 3,21 - 3,10 (2H, m), 1,78 - 1,67 (2H, m), 1,42 (9H, s)

(iv) [3-(2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato de *tert*-butilo

El producto de la etapa (iii) (1,23 g) se disolvió en NMP (25 ml) y se añadió gota a gota cloruro de valerilo (0,46 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a rt, se calentó hasta 50°C durante 24 h y después se calentó hasta 80°C durante 2 días. El disolvente se evaporó, y la mezcla de reacción se vertió en DCM. El sólido precipitado se separó por filtración, y el filtrado se purificó sobre sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para dar compuesto del subtítulo (0,9 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 9,29 (1H, s), 8,28 (1H, dd), 8,20 (1H, d), 7,72 - 7,59 (2H, m), 4,80 - 4,69 (1H, m), 4,60 (2H, t), 3,03 - 2,92 (2H, m), 2,72 (1H, s), 2,21 - 2,09 (2H, m), 1,57 - 1,50 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,02 (3H, t) 2H bajo pico de NMP

MS: APCI (+ve): 383

(v) [3-(2-butil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato de *tert*-butilo

El producto de la etapa (iv) (0,9 g) se disolvió en DCM (25 ml) y se enfrió hasta 5°C. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,203 g), y la reacción se dejó calentar hasta rt. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se añadió más ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,30 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió en disolución saturada de bisulfito de sodio, se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se evaporó para dar el subtítulo (0,9 g).

MS: APCI (+ve): 399

(vi) [3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil]carbamato de *terc*-butilo

5 Se añadió en porciones cloruro de p-toluenosulfonilo (0,43 g) a una mezcla agitada vigorosamente del producto de la etapa (v) (0,9 g) en DCM (25 ml) y disolución de hidróxido de amonio (35%, 2,5 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta rt durante 2 h, después se repartió entre agua/DCM, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El producto sólido se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del subtítulo (0,6 g). MS: APCI (+ve): 398

(vii) 1-(3-Aminopropil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

10 El producto de la etapa (vi) (0,6 g) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min., los disolventes se evaporaron, y el producto se purificó vía una resina SCX, eluyendo con amoníaco en disolución de MeOH (3,5%). Rendimiento 380 mg.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 8,06 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,33 (1H, t), 4,59 (2H, t), 3,02 - 2,80 (4H, m), 2,15 - 1,97 (2H, m), 1,96 - 1,77 (2H, m), 1,60 - 1,41 (2H, m), 1,01 (3H, t).

MS: APCI (+ve): 298

15 (viii) 2-(4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo

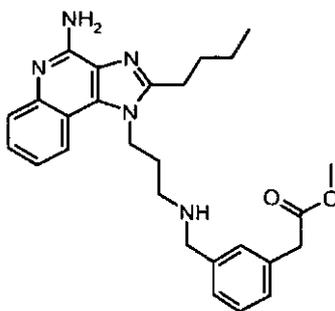
El producto de la etapa (vii) (55 mg) se combinó con (4-formilfenil)acetato de metilo (0,0329 g) y se agitó en THF (15 ml) durante 16 h. Se añadió borohidruro de sodio (0,015 g) seguido de MeOH (3 gotas), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó vía RPHPLC para dar el compuesto del título. Rendimiento 17 mg.

20 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 8,12 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,30 (2H, d), 7,23 - 7,16 (3H, m), 6,41 (2H, s), 4,58 (2H, t), 3,71 - 3,63 (4H, m), 3,60 (3H, s), 2,93 (2H, t), 2,63 - 2,57 (2H, m), 2,02- 1,92 (2H, m), 1,83 - 1,73 (2H, m), 1,47 - 1,37 (2H, m), 1,00 - 0,89 (3H, m).

MS: APCI (+ve): 460

Ejemplo 2

25 2-(3-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo



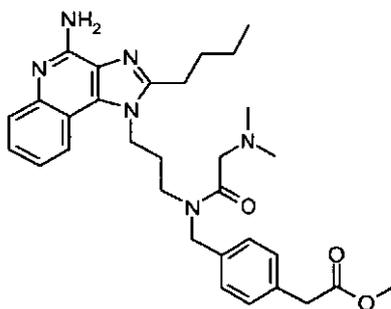
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 usando (3-formilfenil)acetato de metilo (34 mg) para dar el compuesto del título, 13 mg como un sólido blanco.

30 RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 8,13 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,28 - 7,23 (3H, m), 7,21 - 7,16 (1H, m), 7,15 - 7,11 (1H, m), 6,41 (2H, s), 4,62 - 4,54 (2H, m), 3,69 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,60 (3H, s), 2,94 (2H, t), 2,63 - 2,58 (2H, m), 2,02- 1,91 (2H, m), 1,84 - 1,73 (2H, m), 1,44 (2H, q), 0,95 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 460

Ejemplo 3

35 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



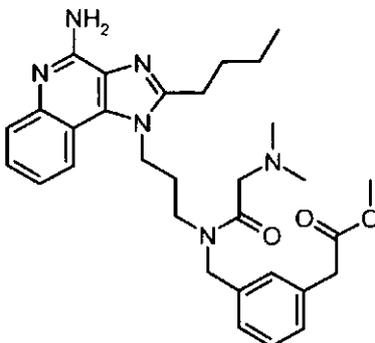
5 El producto del ejemplo 1 (15 mg) se disolvió en una mezcla de DMF:DCM, 1:1 (5 ml) y se añadieron sal de hidrocloreto de cloruro de *N,N*-dimetilglicilo (8 mg) y Et₃N (0,01 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h. Se añadió más sal de hidrocloreto de cloruro de *N,N*-dimetilglicilo (0,050 g) y Et₃N (0,06 ml), y la mezcla se agitó durante 16 h adicionales. El producto se purificó vía RPHPLC.

RMN ¹H δ (CD₃OD) 8,05 - 7,96 (1H, m), 7,73 - 7,66 (1H, m), 7,54 - 7,45 (1H, m), 7,38-7,29 (1H, m), 7,17-7,01 (4H, m), 4,63 - 4,45 (4H, m), 3,63 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,51 - 3,33 (2H, m), 3,01 (1H, s), 2,94 - 2,85 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,22 - 2,13 (1H, m), 2,04 (4H, s), 1,88 - 1,78 (2H, m), 1,52 - 1,42 (2H, m), 1,35 - 1,25 (1H, m), 1,00 (3H, s)

MS: APCI (+ve): 545

10 Ejemplo 4

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



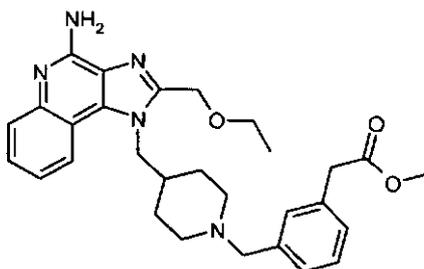
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 2 (27 mg) para dar el compuesto del título, 3 mg como una goma incolora.

RMN ¹H δ (CD₃OD) 8,04 - 7,95 (1H, m), 7,73 - 7,65 (1H, m), 7,53 - 7,44 (1H, m), 7,37 - 7,30 (1H, m), 7,20 - 7,13 (1H, m), 7,11 - 6,98 (3H, m), 4,62 (1H, s), 4,57 - 4,44 (3H, m), 3,63 - 3,55 (2H, m), 3,55 - 3,39 (3H, m), 3,26 (1H, s), 3,01 (1H, s), 2,94 - 2,83 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,22 - 2,11 (1H, m), 2,07 - 1,95 (4H, m), 1,88 - 1,77 (2H, m), 1,52 - 1,41 (2H, m), 1,35 - 1,24 (2H, m), 1,02 - 0,91 (3H, m)

20 MS: APCI (+ve): 545

Ejemplo 5

Sal de trifluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo



(i) sal de di-trifluoroacetato de 2-(etoximetil-1-(piperidin-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1, etapas (i)-(vii), usando 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y cloruro de etoxiacetilo.

5 MS: APCI (+ve): 340

(ii) sal de di-trifluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo

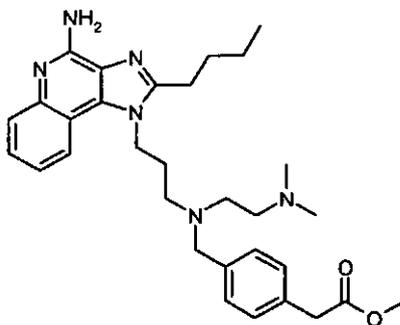
10 Una mezcla del producto de la etapa (i) (0,14 g), [3-(bromometil)fenil]acetato de metilo (0,07 g) y K₂CO₃ (0,25 g) en DMF (5 ml) se agitó a rt durante 18 h. La mezcla se filtró después de purificarla mediante RPHPLC. El producto se disolvió en una mezcla de metanol/TFA (4 ml 10/1), el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se trituró con éter dietílico, rendimiento 25 mg.

RMN ¹H δ (DMSO-*d*₆) 14,06 (1H, brs); 9,69 (1H, brs); 8,25 (1H, d); 7,83 (1H, d); 7,75 (1H, t); 7,58 (1H, t); 7,44-7,34 (4H, m); 4,79 (2H, s); 4,65 (2H, s); 4,21 (2H, s); 3,70 (2H, s); 3,63-3,55 (5H, m); 3,33 (2H, d); 2,90-2,75 (2H, m); 2,18 (1H, brs); 1,79-1,62 (4H, m); 1,18 (3H, t)

15 MS: APCI (+ve): 502

Ejemplo 6

[4-((3-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil)[2-(dimetilamino)etil]amino)metil]fenil]acetato de metilo



(i) *N*-(3-((*terc*-Butil(dimetil)silil)oxi)propil)-3-nitroquinolin-4-amina

20 A una disolución agitada de 3-nitro-quinolin-4-ol (5 g) en DCM (70 ml) se añadió DMF (2,3 ml), después cloruro de tionilo (2,1 ml), y la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 3 h. La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió 3-((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)propan-1-amina (6 g), seguido de la adición gota a gota de Et₃N (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h, después se repartió entre DCM y disolución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con iso-
25 hexano para proporcionar el compuesto del subtítulo (8,7 g). MS: ESI (+ve): 362

(ii) *N*⁴-(3-((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)propil)quinolin-3,4-diamina

Una mezcla del producto de la etapa (i) (8,5 g), polvo de hierro (14 g) en ácido acético se agitó a rt durante 3 h se repartió entre EtOAc/agua. Los orgánicos se separaron, se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃, con salmuera, se secaron y se evaporaron a presión reducida, rendimiento 4,85 g.

30 MS: ESI (+ve): 332

(iii) pentanoato de 3-(2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propilo

Se añadió cloruro de valerilo a una disolución del producto de la etapa (ii) (4,85 g) en NMP a rt. La mezcla se agitó a rt durante 15 min., se calentó a 100°C durante 6 h, se enfrió, y se repartió entre EtOAc/disolución saturada de NaHCO₃. Los orgánicos se separaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc, rendimiento 2,15 g.

5 MS: ESI (+ve): 368

(iv) pentanoato de 3-(2-butil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propilo

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,6 g) a una disolución del producto de la etapa (iii) (2,15 g) en DCM (30 ml) a 5°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt, se agitó durante 18 h, y se repartió entre DCM/disolución saturada de bisulfito de sodio. Los orgánicos se separaron, se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃, con agua, se secaron y se evaporaron a presión reducida. Rendimiento 1,77 g

10

MS: ESI (+ve): 384

(v) 3-(4-Amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propan-1-ol

Se añadió en porciones cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,93 g) a una mezcla agitada vigorosamente del producto de la etapa (iv) (1,77 g) en DCM (50 ml) y disolución de hidróxido de amonio (35%, 5 ml) a rt. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, y después se repartió entre agua/DCM. Los orgánicos se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃, con agua, se secaron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (40 ml), agua (20 ml), después se añadió disolución 6 M de NaOH (2 ml), y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. El sólido formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, rendimiento 965 mg.

15

MS: ESI (+ve): 299

(vi) *N*'-[3-(4-Amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina

Una mezcla del producto de la etapa (v) (0,96 g) y cloruro de tionilo (10 ml) en DCM (20 ml) se calentó a reflujo durante 6 h, y después se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml), después se añadió *N,N*-dimetiletildiamina (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante RPHPLC, rendimiento 0,512 g.

25

MS: APCI (+ve): 369

(vii) [4-({[3-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]acetato de metilo

Una mezcla del producto de la etapa (vi) (0,25 g), (4-formilfenil)acetato de metilo (0,15 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,2 g) en NMP (10 ml) se agitó a rt durante 18 h, y después se calentó a 45°C durante 3 h. Se añadió una porción adicional de (4-formilfenil)acetato de metilo (0,1 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,2 g), y después se agitó a 45°C durante 6 h. La mezcla se purificó mediante RPHPLC, rendimiento 0,035 g.

30

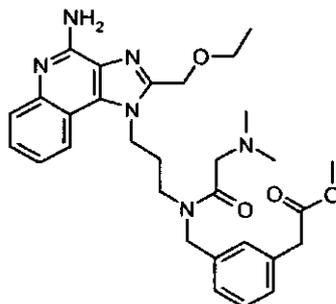
RMN ¹H δ (DMSO-*d*₆) 8,02 (1H, d); 7,62 (1H, d); 7,40 (1H, t); 7,28 (2H, d); 7,21 (2H, d); 7,13 (1H, t); 6,47 (2H, s); 4,49-4,45 (2H, m); 3,66 (2H, s); 3,60 (2H, s); 3,59 (2H, s); 2,89 (2H, t); 2,61 (2H, t); 2,35 (2H, t); 2,07 (6H, s); 1,96-1,90 (2H, m); 1,82-1,74 (2H, m); 1,47-1,38 (2H, m); 0,94 (3H, t)

35

MS: APCI (+ve): 531

Ejemplo 7

2-(3-((*N*-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



40

(i) [3-(2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato de *tert*-butilo

El producto del ejemplo 1 etapa (iii) (790 mg) se disolvió en NMP (5 ml), y después se añadieron EDCI (1,44 g), HOBT (1 g), ácido metoxiacético (0,71 ml) y Et₃N (1 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 15 h, y después se calentó a 60°C durante 5 h. Después de enfriar hasta rt, la mezcla bruta se disolvió en éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó a presión reducida, lo que produjo 600 mg del producto del subtítulo.

5 MS APCI +ve: 385

(ii) [3-(2-etoximetil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa (v) usando el producto de la etapa (i).

MS APCI +ve: 401

(iii) [3-(4-amino-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato de *terc*-butilo

10 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa (vi) usando el producto de la etapa (ii).

MS APCI +ve: 400

(iv) 1-(3-Aminopropil)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

15 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa (vii) usando el producto de la etapa (iii)

MS APCI +ve: 300

(v) 2-(3-((3-(4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo

20 Se añadió 2-(3-formilfenil)acetato de metilo (199 mg) al producto de la etapa (iv) (334 mg) en THF (20 ml) a 25°C en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a rt durante 6 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1183 mg) a la mezcla de reacción a rt en nitrógeno, y la mezcla se agitó a rt durante 15 h. La mezcla de reacción se paralizó con agua y se disolvió en MeOH. El producto se purificó vía RPHPLC, lo que produjo 25 mg del producto deseado como un sólido blanco.

MS APCI +ve: 462

25 (vi) 2-(3-((*N*-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil)-2-cloroacetamido)metil)fenil)acetato de metilo

Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,059 ml) al producto de la etapa (v) (25 mg) en MeCN (2 ml) a rt en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a rt durante 2 h, después se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno, rendimiento 30 mg.

MS APCI +ve: 538

30 (vii) 3-(((3-(4-amino-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil)(*N,N*-dimetilglicil)amino)metil)fenil)acetato de metilo

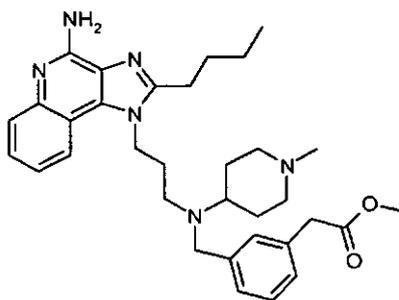
El producto de la etapa (vi) (30 mg) se disolvió en DMF (2 ml), y después se añadió una disolución de dimetilamina (2 m en THF, 0,279 ml) a rt en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se purificó mediante RPHPLC para dar el compuesto del título, rendimiento 4,5 mg.

35 RMN ¹H δ (CD₃OD) 8,05 - 7,95 (1H, m), 7,75- 7,65 (1H, m), 7,50 - 7,44 (1H, m), 7,39 - 7,35 (1H, m), 7,20 - 7,15 (1H, m), 7,14 - 7,07 (3H, m), 4,87 - 4,57 (8H, m), 3,64 - 3,54 (6H, m), 3,33 - 3,05 (4H, m), 2,31 - 2,05 (7H, m), 1,26 - 1,00 (3H, m)

MS APCI +ve: 547

Ejemplo 8

40 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo



(i) 2-Butil-1-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,07 g) a una mezcla agitada del producto del ejemplo 1 etapa (vii) (502 mg) y 1-metilpiperidin-4-ona (0,21 ml) en NMP (2 ml) a rt. La disolución resultante se agitó a 50°C durante 3 h, y después se purificó mediante SCX, rendimiento 335 mg. MS: APCI (+ve): 395

(ii) 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo

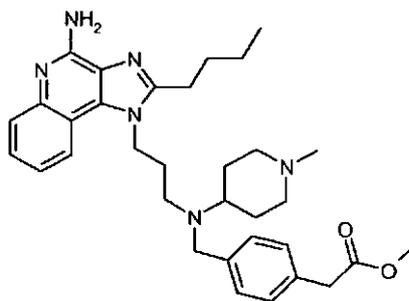
Una disolución de 2-(3-formilfenil)acetato de metilo (0,15 g) disuelta en NMP (10 ml) se añadió a una disolución agitada del producto de la etapa (i) (0,36 g) en NMP (10 ml) a rt. Se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (0,90 g), la temperatura se aumentó hasta 50°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La disolución resultante se disolvió en metanol (0,5 ml), se acidificó con ácido acético (0,5 ml) y se purificó mediante SCX. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante RPHPLC para dar el producto del título, rendimiento 22 mg.

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 7,95 (1H, d); 7,59 (1H, d); 7,38 (1H, m); 7,27-7,04 (5H, m); 6,41 (2H, brs); 4,34 (2H, m); 3,62 (3H, m); 3,50 (2H, s); 3,29 (3H, s); 2,90-2,65 (4H, m); 2,30-2,40 (4H, m); 1,85-1,24 (9H, m); 0,92 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 557

Ejemplo 9

2-(4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo



(i) ácido 2-(4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acético

Una disolución de ácido 2-(4-formilfenil)acético (0,14 g) disuelta en NMP (10 ml) se añadió a una disolución agitada del producto del ejemplo 8 etapa (i) (0,34 g) en NMP (10 ml) a rt. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,90 g), y la mezcla se calentó a 50°C durante 24 h. La disolución resultante se disolvió en metanol (0,5 ml), se acidificó con ácido acético (0,5 ml) y se purificó mediante SCX. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante RPHPLC para dar el producto del subtítulo, rendimiento 0,25 g.

MS: APCI (+ve): 543

(ii) 2-(4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo

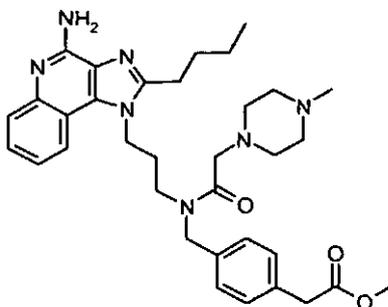
Se añadió ácido sulfúrico (1 ml) al producto de la etapa (i) (250 mg) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a rt durante 15 h, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante RPHPLC para dar el compuesto del título, rendimiento 6,2 mg.

RMN ¹H δ (CD₃OD) 8,05 (H, d); 7,72 (1H, d); 7,45 (1H, m); 7,25-7,20 (5H, m); 3,70-3,62 (5H, m); 3,35-2,70 (8H, m); 2,29 (3H, s); 2,15-1,24 (13H, m); 0,92 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 557

Ejemplo 10

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



5

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 y metil-piperazina.

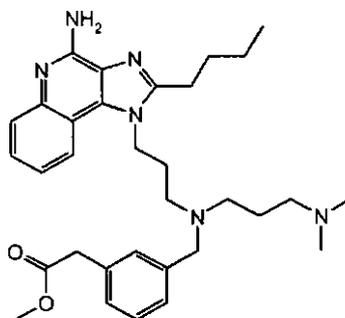
RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 8,05 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,15 - 7,05 (5H, m), 4,65-4,40 (7H, m), 3,71 - 3,60 (5H, m), 3,45-2,20 (15H, m), 2,00-1,25 (5H, m), 0,95 (3H, t)

10

MS: APCI (+ve): 600

Ejemplo 11

2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo



15

(i) 3-(3-Nitroquinolin-4-ilamino)propan-1-ol

Se añadió cloruro de tionilo (6,3 ml) a una mezcla de 3-nitroquinolin-4-ol (15 g) y DMF (6,9 ml) en DCM (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, y después se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente 3-amino-1-propanol (7,3 ml) seguido de adición gota a gota de TEA (36 ml), y la mezcla se agitó a rt durante 3 h. El precipitado se filtró, se lavó con DCM y después con agua. El DCM filtrado se lavó con agua y se evaporó a presión reducida, y después se combinó con el sólido filtrado. Los sólidos combinados se trituraron con éter y se filtraron para dar un sólido amarillo, 19,2 g

20

MS: APCI (+ve): 248

(ii) N-(3-(*tert*-butildimetilsililo)propil)-3-nitroquinolin-4-amina

Se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (18 g) a una mezcla del producto de la etapa (ii) (19,2 g) e imidazol (15 g) en DMF (200 ml). La mezcla se agitó a rt durante 16 h, y después se repartió entre éter dietílico y agua. Los orgánicos se separaron, se lavaron con agua, se secaron, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con isohexano y se filtró para dar 21,8 g de un sólido amarillo.

25

MS: APCI (+ve): 362

(iii) N⁴-(3-(*tert*-butildimetilsililo)propil)quinolin-3,4-diamina

Se añadió polvo de hierro (10 g) a una disolución del producto de la etapa (ii) (20 g) en ácido acético (200 ml) y MeOH (100 ml). La mezcla se agitó a rt durante 30 min., y después se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y agua, los orgánicos se separaron, se lavaron con disolución ac. de NaHCO₃, con agua, se secaron, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 3-5% en DCM para dar un aceite marrón, 10,1 g.

MS: APCI (+ve): 332

(iv) 2-Butil-1-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

Se añadió gota a gota cloruro de pentanoílo (3,7 ml) a una disolución agitada del producto de la etapa (iii) (10 g) y TEA (5 ml) en NMP (110 ml) a rt en nitrógeno. La mezcla se agitó a rt durante 2 h, y después se calentó hasta 100°C durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico/agua, los orgánicos se separaron, se lavaron con agua, se secaron, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 50-70% de EtOAc/isohehexano, rendimiento 6,58 g.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 9,29 (s, 1H); 8,34-8,26 (m, 2H); 7,69-7,58 (m, 2H); 4,68 (t, 2H); 3,78 (t, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,20-2,11 (m, 2H); 2,00-1,90 (m, 2H); 1,59-1,47 (m, 2H); 1,02 (H, 3H); 0,99 (s, 9H); 0,14 (s, 6H)

(v) 2-Butil-1-(3-(*tert*-butildimetilsililoxi)propil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

Se añadió en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (4 g) a una disolución del producto de la etapa (iv) (6,5 g) en DCM (100 ml) a 0-5°C. La mezcla se calentó hasta rt, se agitó durante 3 h, y después se repartió entre DCM y disolución ac. de metabisulfito de sodio. Los orgánicos se separaron, se lavaron con disolución ac. de NaHCO₃, con agua, se secaron, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), y después se añadió amoniaco ac. 0,88 (12 ml) seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (3,24 g) en porciones con agitación vigorosa durante 5 min. La mezcla se agitó durante 3 h, después se repartió entre DCM y agua, y los orgánicos se separaron, se lavaron con disolución ac. de NaHCO₃, con salmuera, se secaron, y se evaporaron a presión reducida. Rendimiento 6,7 g.

MS: APCI (+ve): 414

(vi) dihidrocloruro de 3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propan-1-ol

Se añadió HCl 4 m en dioxano (12 ml) a una disolución del producto de la etapa (v) (6,7 g) en MeOH (100 ml), y se agitó a rt durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó. Rendimiento 5,53 g.

MS: APCI (+ve): 299

(vii) 3-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)propan-1-ol

Una mezcla del producto de la etapa (vi) (5,53 g) y cloruro de tionilo (15 ml) en DCM (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, y después se evaporó a presión reducida. Se añadió al residuo DMSO (10 ml), acetonitrilo (80 ml) y 3-amino-1-propanol (25 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió y se repartió entre agua y EtOAc, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x400 ml), y los orgánicos se combinaron, se secaron, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con éter y se filtró, rendimiento 4,21 g.

MS: APCI (+ve): 356

(viii) 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-hidroxi)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo

Una mezcla del producto de la etapa (vii) (2 g), 2-(3-(bromometil)fenil)acetato de metilo (1,4 g) y carbonato de potasio (2,1 g) en DMF (20 ml) se agitó a rt en nitrógeno durante 24 h. La mezcla se repartió entre DCM/agua, y los orgánicos se separaron, se lavaron con agua, se secaron, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH/Et₃N (1000/50/3). Rendimiento 2,43 g de sólido.

MS: APCI (+ve): 518

(ix) 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-cloropropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo

Una mezcla del producto de la etapa (viii) (2,43 g) y cloruro de tionilo (10 ml) en DCM (30 ml) se agitó a rt durante 4 h, y después se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Se usó bruto en la siguiente etapa.

MS: APCI (+ve): 536/8

(x) 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo

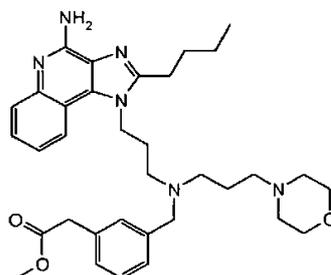
Una disolución de dimetilamina en THF (2 m, 6 ml) se añadió a una mezcla del producto de la etapa (ix) (1,17 mmoles) y yoduro de sodio (250 mg) en DMF (5 ml) a rt. La mezcla se calentó a 55°C en una vasija cerrada herméticamente durante 24 h, se enfrió, se filtró, y el filtrado se purificó mediante RPHPLC. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad, y el residuo se trituró con éter/isohehexano, 270 mg.

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,00 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,29-7,21 (m, 3H); 7,15-7,09 (m, 2H); 6,42 (s, 2H); 4,46 (t, 1H); 3,64 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 2,89 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,42 (t, 2H); 2,16 (t, 2H); 2,05 (s, 6H); 1,96-1,91 (m, 2H); 1,81-1,73 (m, 2H); 1,63-1,56 (m, 2H); 1,46-1,37 (m, 2H); 0,93 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 545.

Ejemplo 12

10 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo



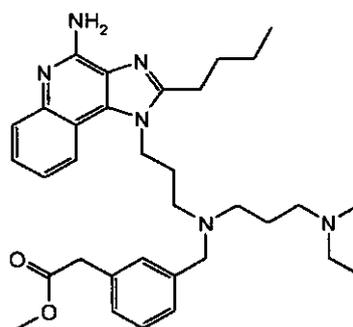
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 11 etapa (x) usando el producto del ejemplo 11 etapa (ix) (627 mg) y morfolina (1 ml) para dar el producto como un sólido blanco 165 mg.

15 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,01 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,39 (t, 1H); 7,27-7,12 (m, 5H); 6,46 (s, 2H); 4,47 (t, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,47-3,45 (t, 4H); 2,89 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,42 (t, 2H); 2,23-2,19 (m, 6H); 1,99-1,91 (m, 2H); 1,81-1,74 (m, 2H); 1,63-1,56 (m, 2H); 1,46-1,37 (m, 2H); 0,93 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 587

Ejemplo 13

20 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo



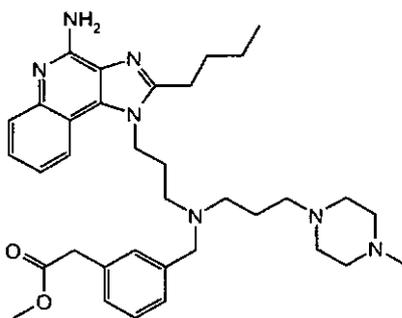
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 11 etapa (x) usando el producto del ejemplo 11 etapa (ix) (627 mg) y N-etilmetilamina (1 ml) como un sólido blanco 65 mg.

25 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,01 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,39 (t, 1H); 7,29-7,09 (m, 5H); 6,43 (s, 2H); 4,45 (t, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 2,89 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,41 (t, 2H); 2,28-2,21 (m, 4H); 2,04 (s, 3H); 1,96-1,92 (m, 2H); 1,81-1,74 (m, 2H); 1,63-1,56 (m, 2H); 1,44-1,39 (m, 2H); 0,93 (t, 3H); 0,89 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 559

Ejemplo 14

30 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo



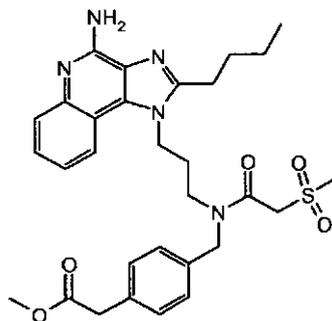
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 11 etapa (x) usando el producto del ejemplo 11 etapa (ix) (627 mg) y N-metilpiperazina (1 ml) como una goma incolora 120 mg.

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,00 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,29-7,10 (m, 5H); 6,42 (s, 2H); 4,46 (t, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 2,89 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,41 (t, 2H); 2,33-2,13 (brm, 10H); 2,08 (s, 3H); 1,98-1,90 (m, 2H); 1,81-1,73 (m, 2H); 1,63-1,55 (m, 2H); 1,46-1,37 (m, 2H); 0,94 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 600

Ejemplo 15

10 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonyl)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



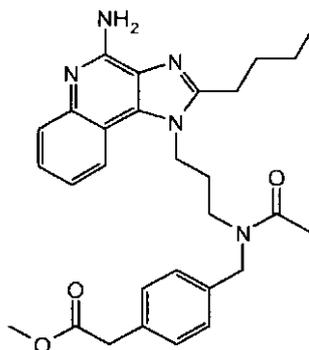
15 A un disolución del producto del ejemplo 1 (221 mg) en DCM (10 ml) se añadió ácido 2-(metilsulfonyl)acético (66,4 mg) seguido de TEA (0,201 ml) y HATU (201 mg). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h, y después los disolventes se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante RPHPLC para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido blanco.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,07 - 7,93 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,29 - 7,04 (m, 5H), 6,43(s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,59 - 4,37 (m, 5H), 3,67 - 3,55 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 2H), 1,49 - 1,32 (m, 2H), 1,30 - 1,19 (m, 1H), 0,95 (t, 3H)

MS: 580 ES+

20 Ejemplo 16

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



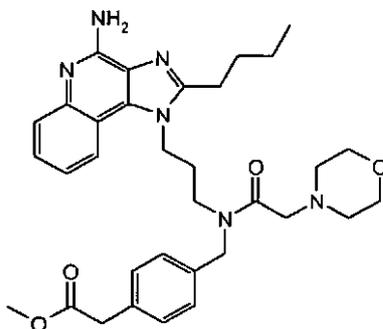
5 El producto del ejemplo 1 (142 mg) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TEA (0,065 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de acetilo (0,029 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se recogió en MeOH y se purificó mediante RPHPLC para dar el compuesto del título (40 mg) como un sólido blanco.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,02 - 7,91 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,18(m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 3H), 6,43 (d, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 3H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,07 (d, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 1,26 - 1,22 (m, 2H), 0,95 (t, 3H)

10 MS: 502 ES+

Ejemplo 17

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-)imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo



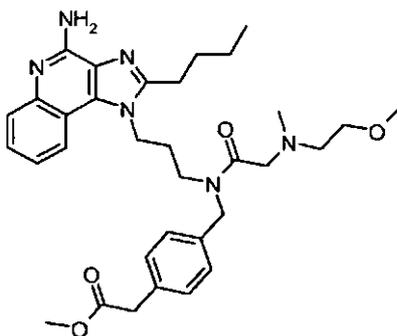
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (500 mg) y morfolina (0,9 ml), para dar una goma amarilla (102 mg).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,06 - 7,93 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,43 (d, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,48 - 4,38 (m, 2H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,51 - 3,37 (m, 8H), 2,90 - 2,81 (m, 2H), 2,27 - 2,21 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,29 - 1,21 (m, 2H), 0,98 - 0,90 (m, 3H)

20 MS: 587 ES+

Ejemplo 18

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



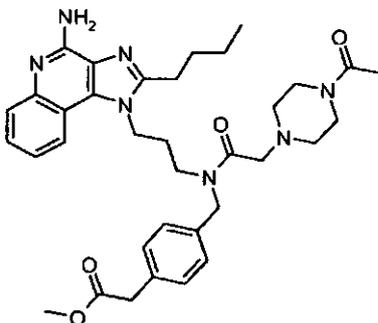
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (500 mg) y N-(2-metoxietil)metilamina (0,97 mg), para dar una goma amarilla (62 mg).

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,03 - 7,93 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,07 (m, 3H), 6,43 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,54 - 4,37 (m, 3H), 3,67 - 3,55 (m, 5H), 3,52 - 3,37 (m, 2H), 3,31 - 3,17 (m, 3H), 3,16 - 3,07 (m, 3H), 2,86 (td, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 3H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 1H), 0,94 (t, 3H)

MS: 589 ES+

Ejemplo 19

10 2-(4-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



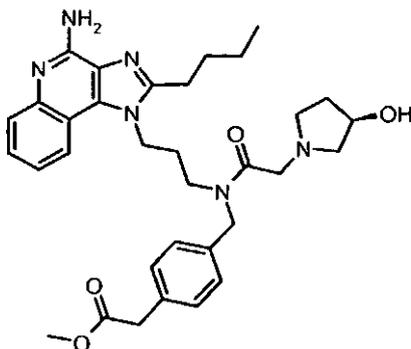
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (500 mg) y 1-acetilpiperazina (1,2 g), para dar un sólido blanco (152 mg).

15 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,06 - 7,92 (m, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 4H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,48 - 6,40 (m, 2H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 4H), 2,91- 2,81 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,94 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 628

20 Ejemplo 20

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de (R)-metilo



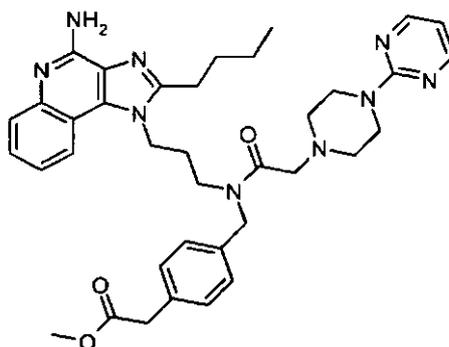
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (500 mg) y R-(+)-pirrolidin-3-ol (813 mg), para dar un sólido blanco (25 mg).

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 6,46 - 6,41 (m, 2H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 4,55 - 4,50 (m, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,25 - 3,13 (m, 4H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 2,79 - 2,77 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,42 - 2,24 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 587

Ejemplo 21

10 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



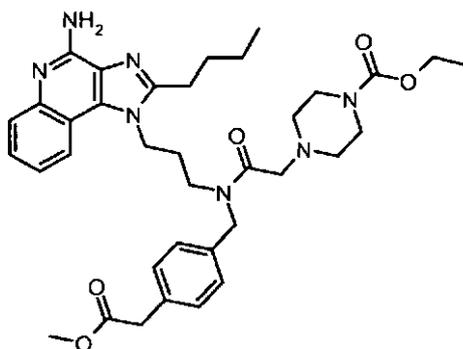
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (1,06 mg) y 2-(piperazin-1-il)pirimidina (0,32 mg) para dar 40 mg como un sólido blanco.

15 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,34 (dd, 2H), 8,05 - 7,94 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 3H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,50 - 6,41 (m, 2H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 2H), 3,66 - 3,50 (m, 3H), 3,53 - 3,30 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 3H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,29 - 1,18 (m, 1H), 0,99 - 0,85 (m, 3H)

MS: Multimodo +: 664

20 Ejemplo 22

4-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de etilo



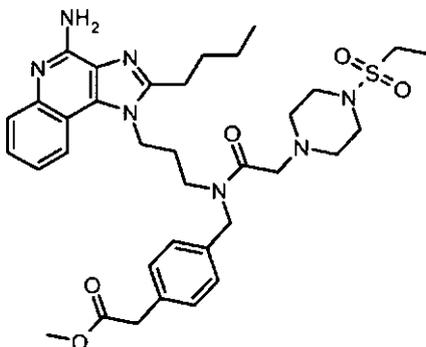
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230 mg) y piperazin-1-carboxilato de etilo (339 mg). El producto bruto se purificó mediante RPHPLC, y el residuo resultante se trituró con una mezcla 1:1 de acetato de etilo:éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (74 mg).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,46 - 6,40 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 3H), 3,64 - 3,58 (m, 4H), 3,47 - 3,37 (m, 3H), 3,25 - 3,20 (m, 3H), 3,05 - 3,02 (m, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,26 - 2,20 (m, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,16 (dt, 3H), 0,94 (td, 3H)

MS: Multimodo +: 658

Ejemplo 23

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



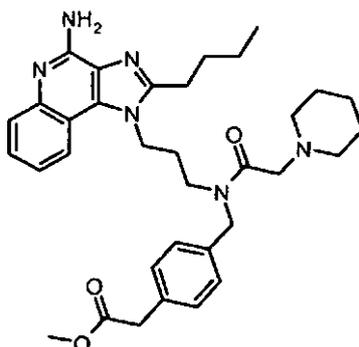
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230 mg) y 1-(etilsulfonil)piperazina (382 mg). El producto bruto se purificó como en el ejemplo 22 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (72 mg).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,00 (dd, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 3H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,51 - 6,39 (m, 2H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 5H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 4H), 2,99 - 2,91 (m, 4H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,36 - 2,30 (m, 3H), 2,15 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,20 - 1,12 (m, 3H), 0,98 - 0,90 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 678

Ejemplo 24

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



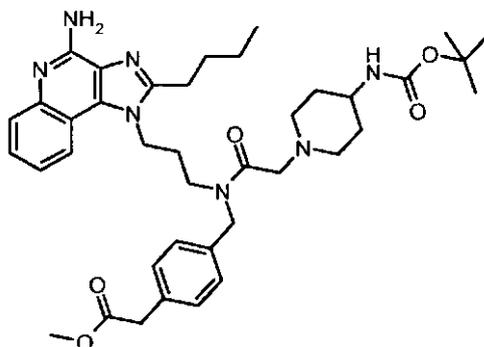
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230 mg) y piperidina (183 mg). El producto bruto se purificó mediante RPHPLC, y el residuo resultante se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg).

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,03 - 7,92 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,45 - 6,40 (m, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 5H), 3,53 - 3,35 (m, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 3H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,16 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 3H), 1,49 - 1,19 (m, 8H), 0,94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 585

10 Ejemplo 25

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



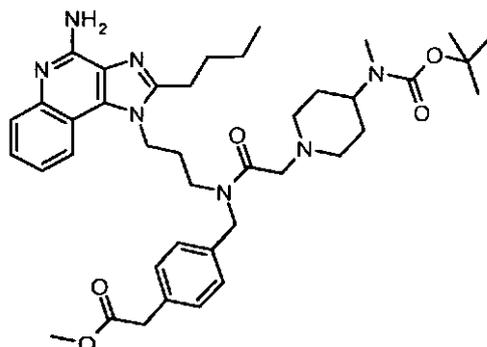
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230 mg) y piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (430 mg). El producto bruto se purificó mediante RPHPLC, y el residuo resultante se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (87 mg).

20 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,05 - 7,93 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 3H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,75 - 6,63 (m, 1H), 6,46 - 6,40 (m, 2H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 3H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 4H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,48 - 1,40 (m, 2H), 1,37 (t, 9H), 1,30 - 1,23 (m, 3H), 0,94 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 700

Ejemplo 26

25 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



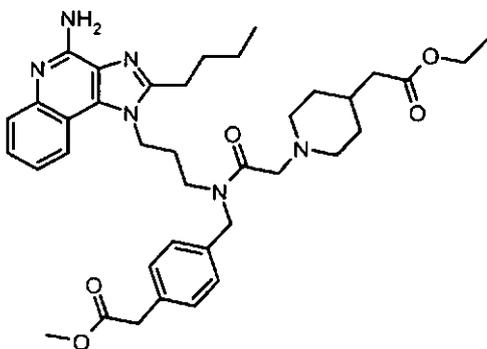
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230 mg) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (440 mg). El producto bruto se purificó mediante RPHPLC, y el residuo resultante se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg).

- 5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,05 - 7,94 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 3H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 6,45 - 6,40 (m, 2H), 4,70 - 4,66 (m, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 4,48 - 4,38 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,51 - 3,38 (m, 3H), 3,18 - 3,14 (m, 1H), 2,98 - 2,95 (m, 1H), 2,89 - 2,81 (m, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,16 - 1,86 (m, 6H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 6H), 1,39 - 1,34 (m, 9H), 0,94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 714

10 Ejemplo 27

2-(1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-2-oxoetil)-piperidin-4-il)acetato de etilo



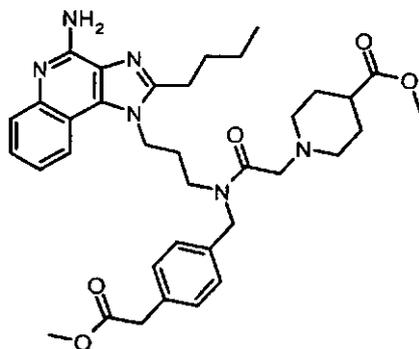
- 15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230 mg) y 2-(piperidin-4-il)acetato de etilo (75 mg). El producto bruto se purificó mediante RPHPLC y, el residuo resultante se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg).

- 20 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,03 - 7,92 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 3H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,44 - 6,40 (m, 2H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 4,56 - 4,50 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,65 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,59 (m, 3H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,88 - 2,82 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 2H), 2,16 - 2,06 (m, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,89 - 1,72 (m, 3H), 1,60 - 1,47 (m, 3H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,20 - 1,12 (m, 4H), 1,12 - 1,07 (m, 2H), 0,94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 671

Ejemplo 28

- 25 1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-carboxilato de metilo



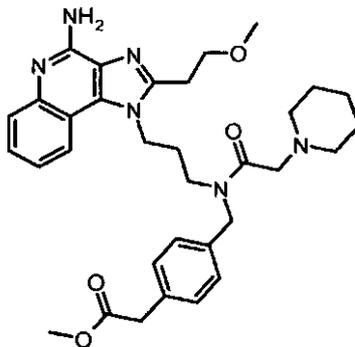
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 etapas (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230 mg) y piperidin-4-carboxilato de metilo (61 mg). El producto bruto se purificó mediante RPHPLC, y el residuo resultante se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg).

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 7,07 - 7,05 (m, 1H), 6,44 - 6,40 (m, 2H), 4,69 - 4,66 (m, 1H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 2H), 3,64 - 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,58 (m, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 3,29 - 3,28 (m, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,14 - 1,89 (m, 4H), 1,82 - 1,69 (m, 4H), 1,54 - 1,37 (m, 4H), 0,94 (td, 3H).

10 MS: Multimodo+: 643

Ejemplo 29

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



15 i) 3-(2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilcarbamato de *tert*-butilo

Al producto del ejemplo 1 etapa (iii) (1,9 g) en NMP (25 ml), se añadió ácido 3-metoxipropanoico (0,678 ml, 7,21 mmoles) seguido de HATU (2,74 g) y TEA (0,837 ml) en nitrógeno. La disolución resultante se agitó a 60°C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (300 ml) y EtOAc (300 ml), y se lavó con agua (300 ml), con NaHCO₃ sat. (200 ml), y con salmuera saturada (200 ml). El orgánico se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto del subtítulo (3,5 g).

20

MS APCI +ve 385

ii) 5-óxido de 1-(3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa (v) usando el producto de la etapa (i).

MS APCI +ve: 401

25 iii) 3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa (vi) usando el producto de la etapa (ii).

MS APCI +ve: 400

iv) 1-(3-Aminopropil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa (vii) usando el producto de la etapa (iii).

MS APCI +ve: 300

5 v) 2-(4-((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo

Al producto de la etapa (iv) (1,25 g) en THF (100 ml), se añadió 2-(4-formilfenil)acetato de metilo (0,818 g) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (0,885 g) y ácido acético (3 gotas), y se agitó a rt durante 16 h. La reacción se paralizó con agua, se extrajo con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat. (200 ml), se secó, y se eliminó el disolvente. El residuo resultante se disolvió en metanol y se purificó sobre SCX para dar el compuesto del subtítulo (0,73 g).

10 MS APCI+ve 462

vi) 2-(4-((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo

Al producto de la etapa (v) (180 mg) en MeCN (5 ml), se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (44,0 mg) a 0°C y se agitó durante 7 h. Se añadió piperidina (332 mg) y se agitó a rt durante 15 h. El disolvente se eliminó, y el producto bruto se purificó mediante RPHPLC. El residuo resultante se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg).

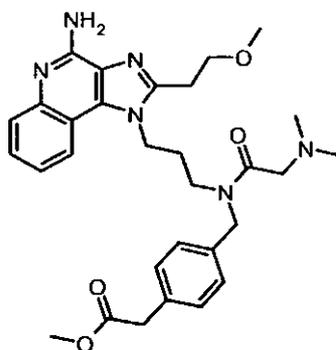
15

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,03 - 7,93 (m, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 3H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 6,47 - 6,43 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,63 (d, 2H), 3,60 (d, 3H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,39 - 2,31 (m, 3H), 2,23 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,46 - 1,39 (m, 3H), 1,36 - 1,23 (m, 7H).

20 MS: Multimodo+: 587

Ejemplo 30

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



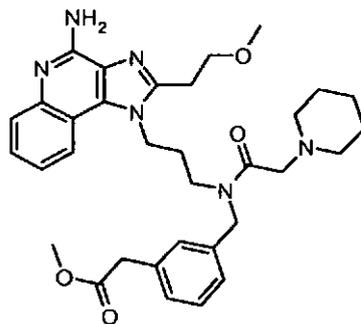
25 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) con el producto del ejemplo 29 etapa (v) (180 mg) y una disolución 2 M en THF de dimetilamina (0,2 ml). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (15 mg).

30 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,19 - 7,09 (m, 3H), 6,48 - 6,42 (m, 2H), 4,70 - 4,67 (m, 1H), 4,58 - 4,52 (m, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,65 - 3,62 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,17 - 3,09 (m, 3H), 3,01 - 2,98 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,98 - 1,94 (m, 2H).

MS: Multimodo+: 547

Ejemplo 31

35 Sal de sacarina de 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



i) 2-(3-((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (v) usando 2-(4-formilfenil)acetato de metilo. Se obtuvo el compuesto del subtítulo como un sólido blanco.

5 MS APCI+ve 462

ii) sal de sacarina de 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

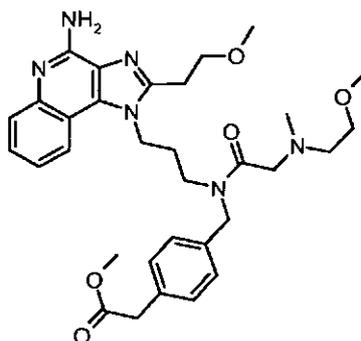
10 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) usando el producto de la etapa (i) (95 mg) y piperidina (18 mg). El producto bruto se purificó mediante RPHPLC para dar la base libre como una goma, 44 mg, que se disolvió en 1 ml de MeOH. Se añadió una disolución de sacarina (13,9 mg) en 1 ml de MeOH y se evaporó hasta sequedad, se añadió EtOAc (2 ml), y la suspensión se agitó a rt durante 2 días. El sólido se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,17 - 8,13 (m, 1H), 7,85 - 7,83 (m, 1H), 7,70 - 7,06 (m, 10H), 4,64-4,55 (m, 6H), 4,31 - 4,10 (brm, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,50 - 3,46 (m, 2H), 3,32 - 3,17 (m, 9H), 2,07 - 1,71 (m, 6H).

15 MS: Multimodo+: 587

Ejemplo 32

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



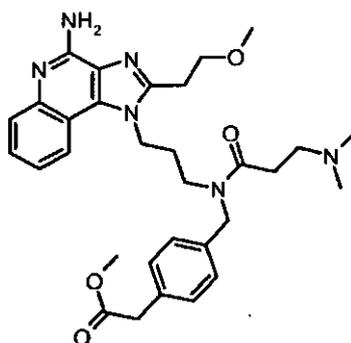
20 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) usando 2-metoxi-N-metiletanamina en (455 mg) y el producto del ejemplo 29 etapa (v) (549 mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (52 mg).

25 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,46 (brs, 2H), 4,72 - 4,67 (m, 4H), 3,80 (q, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,42 - 3,11 (m, 13H), 2,58 -2,50 (m, 2H), 2,25 - 1,98 (m, 4H), 1,11 (t, 2H).

MS: Multimodo+: 591

Ejemplo 33

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)fenil)-acetato de metilo



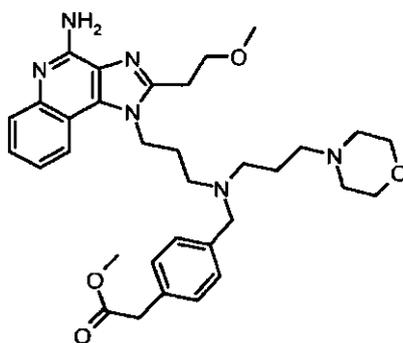
5 Al producto de la etapa (v) del ejemplo 29 (480 mg, 1,04 mmoles) en DMF (5 ml), se añadieron a rt ácido 3-(piperidin-1-il)propanoico (196 mg, 1,25 mmoles) y HATU (475 mg, 1,25 mmoles), y se agitó durante 2 horas. Después de añadir 1 ml de metanol, el producto bruto se purificó mediante RPHPLC, y el residuo resultante se trituró con éter dietílico:EtOAc (5:1). La suspensión se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (72 mg).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 5H), 6,46 (brs, 2H), 4,63 - 4,47 (m, 4H), 3,80 (t, 2H), 3,65 - 3,59 (m, 5H), 3,48 (m, 2H), 3,29 - 3,27 (m, 7H), 3,15 (q, 2H), 2,27 - 2,00 (m, 6H), 1,39 - 1,31 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 601

10 Ejemplo 34

2-4-(((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo



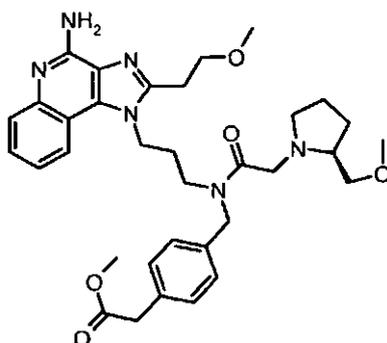
15 El producto de la etapa (v) del ejemplo 29 (360 mg, 0,78 mmoles) se disolvió en MeCN (10 ml) y se añadió a rt hidrocloreto de 4-(3-cloropropil)morfolina (187 mg, 0,94 mmoles). Se añadieron K₂CO₃ anhidro (323 mg, 2,34 mmoles) y yoduro de sodio (117 mg, 0,78 mmoles). La mezcla se puso a reflujo durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el producto bruto se purificó mediante RPHPLC, y el residuo resultante se trituró con éter dietílico:EtOAc (5:1) a 0°C. La suspensión se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (31 mg).

20 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 6,45 (brs, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 5H), 3,45 (m, 4H), 3,32 - 3,27 (m, 5H), 3,16 (t, 2H), 2,58 - 2,36 (m, 6H), 2,27 - 2,18 (m, 4H), 1,99 - 1,59 (m, 4H).

MS: Multimodo+: 589.

Ejemplo 35

25 Sal de disacarina de 2-4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (S)-metilo



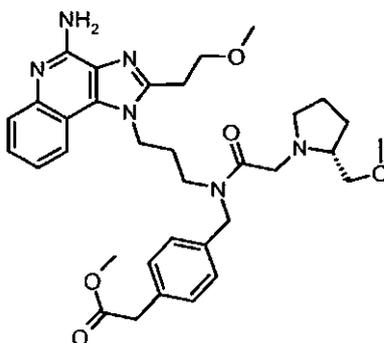
5 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) usando (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (235 mg) y el producto del ejemplo 29 etapa (v) (549 mg) para dar la base libre como una goma 97 mg. Ésta se disolvió en MeOH (1 ml), y se añadió una disolución de sacarina (59 mg) en MeOH (1 ml) y se evaporó hasta sequedad, se añadió éter dietílico (2 ml) y se agitó a rt durante 15 h. El sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco 22 mg.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,17 - 8,22 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 10H), 7,26 - 7,13 (m, 4H), 4,64-4,55 (m, 6H), 4,31 - 4,10 (brm, 2H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,61 - 3,14 (m, 18H), 2,32 - 1,71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 617

10 Ejemplo 36

Sal de disacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo



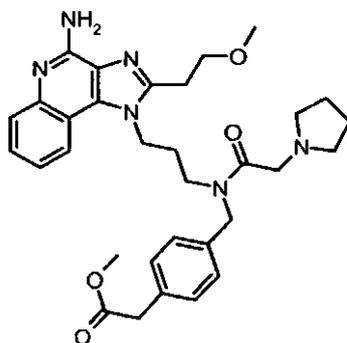
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) usando (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (117 mg) y el producto del ejemplo 29 etapa (v) (549 mg) para dar la base libre como una goma. La sal de disacarina se formó como en el ejemplo 35 para dar el compuesto del título como un sólido blanco 68 mg.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,17 - 8,22 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 10H), 7,26 - 7,13 (m, 4H), 4,64-4,55 (m, 6H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,61 - 3,14 (m, 18H), 2,42 - 1,71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 617

20 Ejemplo 37

Sal de disacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



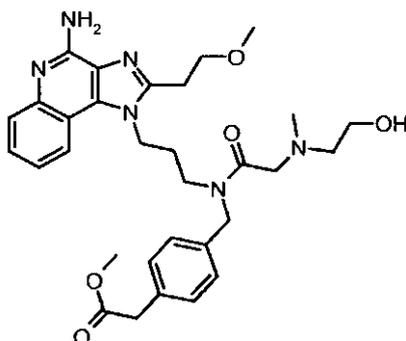
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) usando pirrolidina (73 mg) y el producto del ejemplo 29 etapa (v) (55 mg) para proporcionar la base libre como una goma. La sal de disacarina se formó como en el ejemplo 35 para dar el compuesto del título como un sólido blanco 29 mg.

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,18 - 8,22 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 10H), 7,23 - 7,13 (m, 4H), 4,64-4,40 (m, 6H), 3,82 (m, 4H), 3,61 - 3,14 (m, 14H), 2,44 - 1,82 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 573

Ejemplo 38

10 Sal de disacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) usando el producto del ejemplo 29 etapa (v) (549 mg) y 2-(metilamino)etanol (81 mg) para dar la base libre como una goma. La sal de disacarina se formó como en el ejemplo 35 para dar el compuesto del título como un sólido blanco 27 mg.

15 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,17 - 8,22 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,90 - 7,56 (m, 10H), 7,26 - 7,13 (m, 4H), 4,64-4,55 (m, 6H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,61 - 3,14 (m, 13H), 2,32 - 1,71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 573

Ejemplo 39

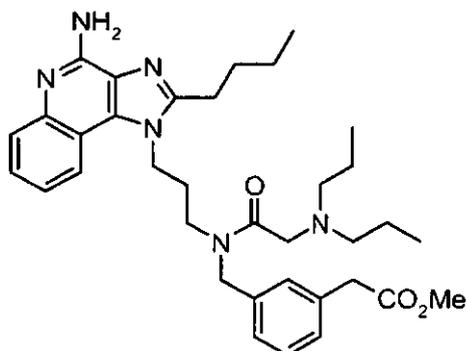
20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

s), 2,13-2,05 (1H, m), 2,01 (1,5H, s), 2,00-1,91 (1H, m), 1,82-1,71 (2H, m), 1,47-1,38 (2H, m), 1,31-1,10 (4H, m), 0,94 (3H, t), 0,78 (3H, m).

MS:ESI 587 (M+1)

Ejemplo 41

5 3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



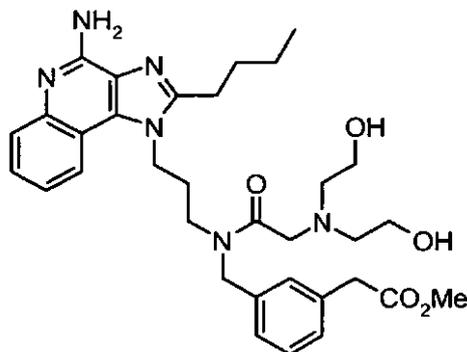
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 308 mg del producto de la etapa (i) y dipropilamina para dar el compuesto del título 250 mg como una goma.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00-7,94 (1H, m), 7,60 (1H, dd), 7,45-7,40 (1H, m), 7,27-7,20 (2H, m), 7,18-7,02 (3H, m), 6,46 (2H, brs), 4,73 (1H, s), 4,49-4,38 (3H, m), 3,64 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55-3,51 (1H, m), 3,42 (1H, t), 3,22 (1H, s), 3,20 (1H, s), 2,85 (2H, t), 2,38 (2H, t), 2,27 (2H, t), 2,20-2,10 (1H, m), 2,03-1,92 (1H, m), 1,82-1,71 (2H, m), 1,45-1,38 (2H, m), 1,31-1,22 (4H, m), 0,94 (3H, t), 0,73 (6H, m)

MS:ESI 601 (M+1)

15 Ejemplo 42

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxi)etil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



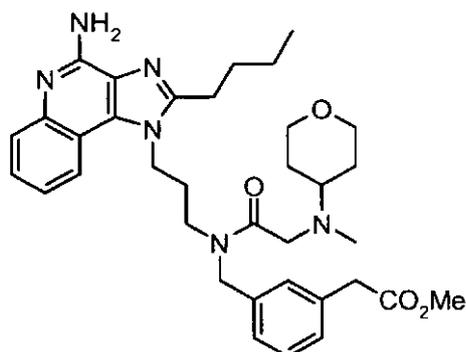
20 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 240 mg del producto de la etapa (i) y dietanolamina para dar el compuesto del título 130 mg como una goma.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,80 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 6,93-7,31 (5H, m), 5,79 (2H, brs), 4,40-4,53 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,53-3,58 (7H, m), 3,40 (1H, m), 2,82-2,85 (5H, m), 2,57-2,59 (1H, m), 2,08-2,13 (4H, m), 1,79-1,85 (3H, m), 1,45-1,50 (2H, m), 1,25 (2H, m), 0,98 (3H, t).

MS:ESI 605 (M+1)

25 Ejemplo 43

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



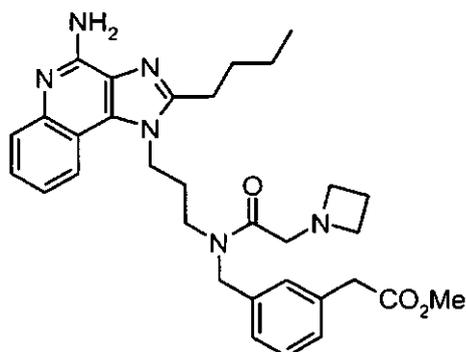
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 260 mg del producto de la etapa (i) y N-metil-N-tetrahydro-2H-piran-4-ilamina para dar el compuesto del título 180 mg como una goma.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,85 (2H, t), 7,52 (1H, m), 6,83-7,26 (5H, m), 5,65 (2H, brs), 4,71 (2H, s), 4,38-4,57 (2H, m), 3,96-4,00 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,50-3,58 (4H, m), 3,35 (3H, s), 2,83-2,87 (2H, m), 2,60 (1H, m), 2,07 (2H, m), 1,80-1,87 (6H, m), 1,67 (2H, m), 1,46-1,57 (4H, m), 1,25 (2H, m), 0,99 (3H, t)

MS:ESI 615 (M+1)

Ejemplo 44

10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidín-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



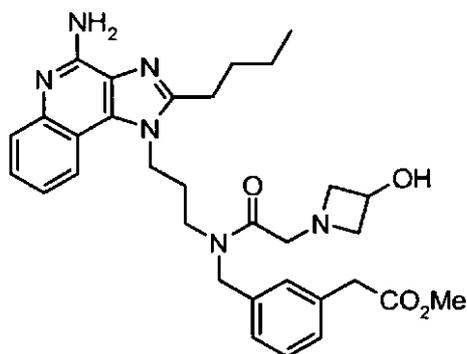
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 267 mg del producto de la etapa (i) y azetidina para dar el compuesto del título 107 mg como un sólido.

15 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8,03 (1/2H, d), 7,96 (1/2H, d, J), 7,61-7,56 (1H, m), 7,43 (1H, dd, 7,2, 7,9), 7,31-7,21 (2H, m), 7,17-7,01 (3H, m), 6,47 (1H, brd), 4,63 (1H, s), 4,52 (1H, brt), 4,44 (1H, s), 4,45-4,38 (1H, m), 3,66 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,58 (3H, s), 3,45-3,35 (2H, m), 3,24 (1H, s), 3,17 (2H, t), 3,08 (1H, s), 3,02 (2H, t), 2,89-2,83 (2H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,99-1,91 (2H, m), 1,86-1,73 (3H, m), 1,43 (2H, q), 0,95 (3H, t).

MS:ESI 557 (M+1)

Ejemplo 45

20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



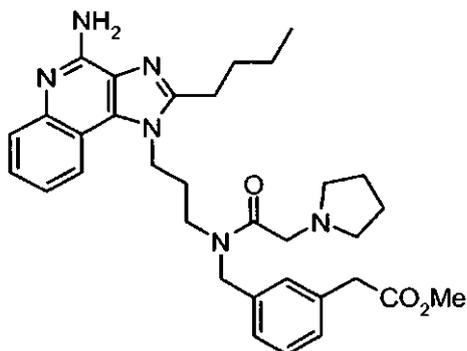
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 202 mg del producto de la etapa (i) y 3-azetidino para dar el compuesto del título 193 mg como una goma.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,87-7,83 (2H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,36-7,32 (1H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 7,17-7,13 (1H, m), 7,05-7,03 (1H, m), 7,00-6,97 (1H, m), 5,61-5,57 (2H, m), 4,54-4,41 (4H, m), 3,82-3,78 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,57-3,50 (4H, m), 3,41 (2H, s), 3,20-3,16 (0,5H, m), 3,09-3,06 (1,5H, m), 2,86-2,83 (2H, m), 2,20-2,15 (0,5H, m), 2,11-2,04 (1,5H, m), 1,85-1,74 (4H, m), 1,51-1,45 (2H, m), 0,99 (3H, t).

MS:ESI 573 (M+1)

Ejemplo 46

10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



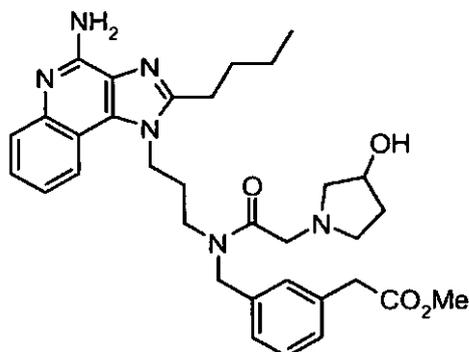
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y pirrolidina para dar el compuesto del título 289 mg como una goma.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (0,5H, d), 7,95 (0,5H, d), 7,62-7,59 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,29-7,20 (2H, m), 7,15-7,05 (3H, m), 6,45 (2H, d), 4,69 (1H, s), 4,52 (1H, t), 4,48 (1H, s), 4,41 (1H, t), 3,63 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,56 (1,5H, s), 3,51-3,46 (1H, m), 3,42 (1H, t), 3,28 (1H, s), 3,12 (1H, s), 2,84 (2H, t), 2,51-2,45 (2H, m), 2,34-2,28 (2H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 2,02-1,91 (1H, m), 1,81-1,72 (2H, m), 1,66-1,60 (2H, m), 1,54-1,48 (2H, m), 0,94 (1,5H), 0,93 (1,5H, t).

20 MS:ESI 571 (M+1)

Ejemplo 47

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



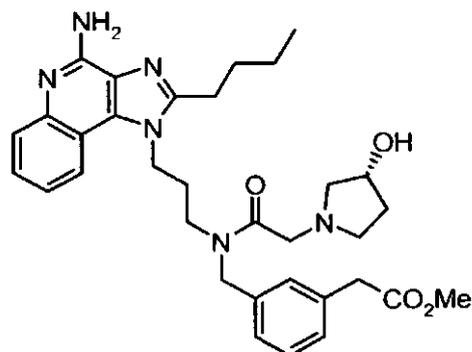
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y DL-3-pirrolidino para dar el compuesto del título 300 mg como un sólido.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,99 (0,5H, d), 7,94 (0,5H, d), 7,60 (1H, dd), 7,43-7,39 (1H, m), 7,28-7,20 (2H, m), 7,14-7,02 (3H, m), 6,45 (2H, brs), 4,68-4,66 (2H, m), 4,65-4,39 (3H, m), 4,15-4,00 (1H, m), 3,63 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,52-3,32 (2H, m), 3,26 (1H, s), 3,22-3,11 (1H, m), 2,85-2,74 (2,5H, m), 2,70-2,62 (0,5H, m), 2,58-2,49 (0,5H, m), 2,37-2,24 (1,5H, m), 2,10-2,00 (1H, m), 1,98-1,72 (4H, m), 1,54-1,37 (3H, m), 0,93 (3H, t).

MS:ESI 587 (M+1)

Ejemplo 48

10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de (R)-metilo



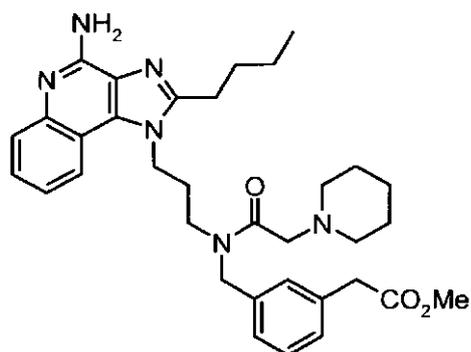
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y (R)-3-pirrolidino para dar el compuesto del título 169 mg como un sólido.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,99 (0,5H, d), 7,94 (0,5H, d), 7,60 (1H, dd), 7,43-7,39 (1H, m), 7,28-7,20 (2H, m), 7,14-7,02 (3H, m), 6,45 (2H, brs), 4,68-4,66 (2H, m), 4,65-4,39 (3H, m), 4,15-4,00 (1H, m), 3,63 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,52-3,32 (2H, m), 3,26 (1H, s), 3,22-3,11 (1H, m), 2,85-2,74 (2,5H, m), 2,70-2,62 (0,5H, m), 2,58-2,49 (0,5H, m), 2,37-2,24 (1,5H, m), 2,10-2,00 (1H, m), 1,98-1,72 (4H, m), 1,54-1,37 (3H, m), 0,93 (3H, t).

MS:ESI 587 (M+1)

20 Ejemplo 49

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



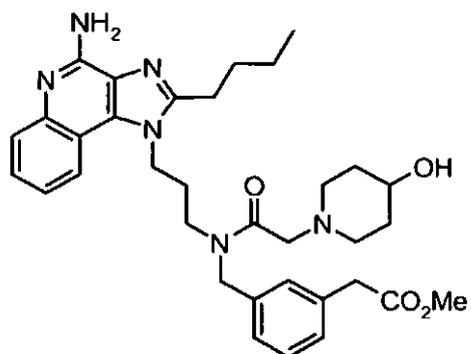
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y piperidina para dar el compuesto del título 300 mg como una goma.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (0,5H, d), 7,95 (0,5H, d), 7,63-7,59 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,29-7,20 (2H, m), 7,15-7,09 (2H, m), 7,04-7,01 (1H, m), 6,46 (2H, brs), 4,69 (1H, s), 4,53 (1H, t), 4,48 (1H, s), 4,40 (1H, t), 3,63 (1H, s), 3,60 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,56 (1,5H, s), 3,50 (1H, t), 3,40 (1H), 3,10 (1H, s), 2,93 (1H, s), 2,87-2,81 (2H, m), 2,38-2,32 (2H, m), 2,21-2,14 (2H, m), 2,14-2,06 (1H, m), 1,99-1,90 (1H, m), 1,82-1,71 (2H, m), 1,47-1,31 (8H, m), 0,94 (1,5H, t), 0,93 (1,5H).

MS:ESI 585 (M+1)

10 Ejemplo 50

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



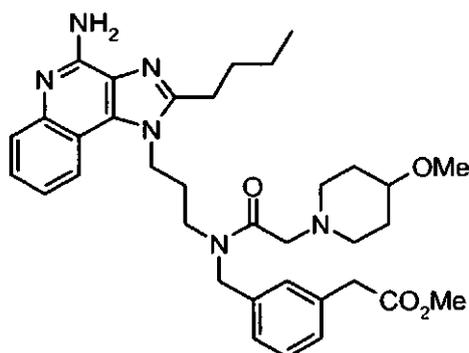
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 600 mg del producto de la etapa (i) y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título 660 mg como un sólido.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,01 (0,5H, d), 7,93 (0,5H, d), 7,60 (1H, dd), 7,43-7,38 (1H, m), 7,26-7,19 (2H, m), 7,13-7,10 (2H, m), 7,00 (1H, brs), 6,45 (2H, brs), 4,68 (1H, s), 4,54-4,50 (2H, m), 4,46 (1H, s), 4,41-4,37 (1H, m), 3,63 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,56 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,52-3,43 (1H, m), 3,41-3,28 (1H, m), 3,11 (1H, s), 2,95 (1H, s), 2,85-2,80 (2H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 2,51-2,47 (1H, m), 2,16-2,12 (2H, m), 2,00-1,88 (2H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,65-1,53 (2H, m), 1,48-1,33 (2H, m), 1,32-1,23 (2H, m), 0,95-0,90 (3H, m).

MS:ESI 601 (M+1)

Ejemplo 51

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



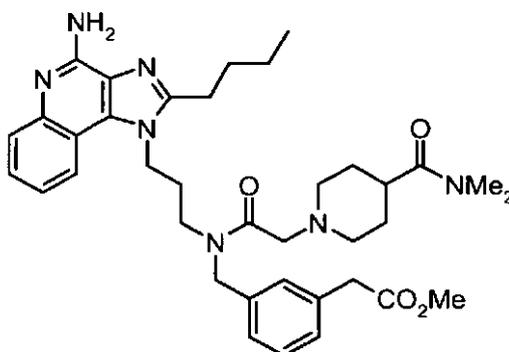
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y 4-metoxipiperidina para dar el compuesto del título 230 mg como una goma.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (0,5H, d), 7,93 (0,5H, d), 7,61-7,58 (1H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,26-7,19 (2H, m), 7,13-7,09 (2H, m), 7,00 (1H, brs), 6,45 (2H, brd), 4,67 (1H, s), 4,54-4,50 (1H, m), 4,46 (1H, s), 4,41-4,37 (1H, m), 3,62 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,52-3,36 (2H, m), 3,17 (1,5H, s), 3,16 (1,5H, s), 3,13 (1H, s), 3,12-3,00 (1H, m), 2,94 (1H, s), 2,86-2,81 (2H, m), 2,68-2,63 (1H, m), 2,53-2,49 (1H, m), 2,18-2,00 (2H, m), 1,98-1,88 (2H, m), 1,80-1,63 (4H, m), 1,44-1,25 (4H, m), 0,95-0,90 (3H, m).

MS:ESI 615 (M+1)

10 Ejemplo 52

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoyl)piperidin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



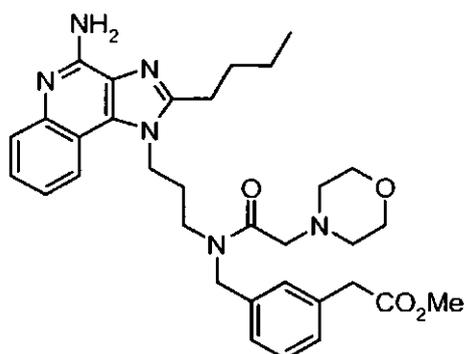
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida para dar el compuesto del título 265 mg como una goma.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (0,5H, d), 7,93 (0,5H, d), 7,61-7,58 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,27-7,19 (2H, m), 7,16-7,09 (2H, m), 7,00-6,99 (1H, m), 6,45 (2H, brs), 4,67 (1H, s), 4,54-4,50 (1H, m), 4,46 (1H, s), 4,41-4,37 (1H, m), 3,64 (1H, s), 3,58 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,50-3,47 (1H, m), 3,41-3,37 (1H, m), 3,33 (1H, s), 3,14 (1H, s), 2,98 (1,5H, s), 2,95 (1,5H, s), 2,93 (1H, s), 2,86-2,74 (6H, m), 2,68-2,64 (1H, m), 2,07-1,84 (4H, m), 1,78-1,70 (2H, m), 1,55-1,37 (6H, m), 0,95-0,90 (3H, m)

MS:ESI 656 (M+1)

Ejemplo 53

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo



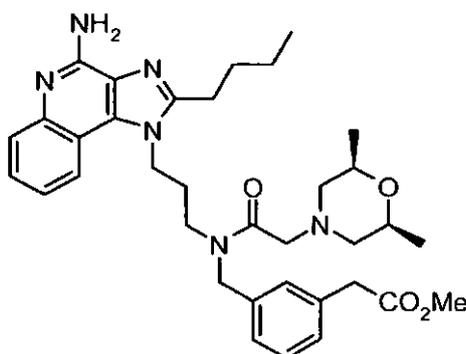
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y morfolina para dar el compuesto del título 294 mg como un sólido.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,03 (0,5H, d), 7,95 (0,5H, d), 7,63-7,59 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,30-7,20 (2H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 7,04-7,01 (1H, m), 6,46 (2H, d), 4,68 (1H, s), 4,55 (1H, t), 4,47 (1H, s), 4,41 (1H, t), 3,64 (1H, s), 3,60 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,51-3,39 (6H, m), 3,17 (1H, s), 2,98 (1H, s), 2,88-2,82 (2H, m), 2,41-2,37 (2H, m), 2,25-2,20 (2H, m), 2,15-2,06 (1H, m), 2,00-1,91 (1H, m), 1,82-1,72 (2H, m), 1,47-1,37 (2H, m), 0,94 (1,5H, t), 0,93 (1,5H, t)

MS:ESI 587 (M+1)

10 Ejemplo 54

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



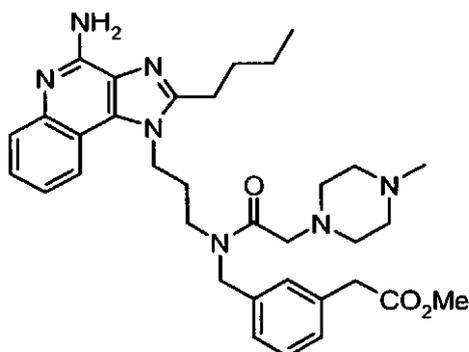
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 206 mg del producto de la etapa (i) y cis-2,6-dimetilmorfolina para dar el compuesto del título 232 mg como un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,86-7,84 (2H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,35-7,31 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 7,03-6,99 (2H, m), 5,73 (1,5H, brs), 5,56 (0,5H, brs), 4,63 (1,5H, s), 4,57 (0,5H, s), 4,42 (2H, t), 3,68-3,64 (5H, m), 3,58-3,49 (4H, m), 3,22 (1,5H, s), 2,92 (0,5H, s), 2,86-2,75 (4H, m), 2,24-2,05 (2H, m), 1,89-1,81 (4H, m), 1,51-1,45 (2H, m), 1,12-1,10 (6H, m), 0,99 (3H, t).

20 MS:ESI 615 (M+1)

Ejemplo 55

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



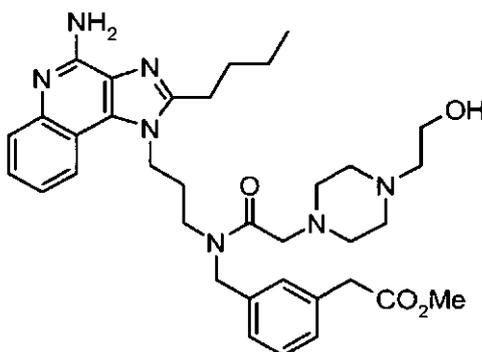
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y 1-metilpiperazina para dar el compuesto del título 320 mg como una goma.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,23 (2H, m), 7,13 (1H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 5,61 (2H, brs), 4,66 (2H, s), 4,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,51 (2H, t), 3,25 (2H, s), 2,84 (2H, t), 2,67-2,25 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,20-2,03 (4H, m), 1,87-1,79 (2H, m), 1,52-1,44 (2H, m), 1,00 (3H, t).

MS:ESI 600 (M+1)

Ejemplo 56

10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



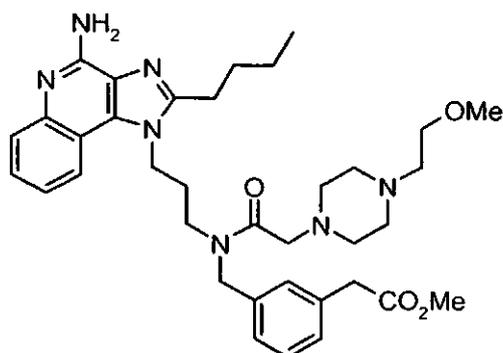
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y 1-piperazineetanol para dar el compuesto del título 337 mg como un sólido.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,86 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,13 (1H, m), 7,08-6,99 (2H, m), 5,81 (2H, brs), 4,66 (2H, s), 4,45 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,52 (2H, t), 3,48 (1H, brs), 3,26 (2H, s), 2,85 (2H, t), 2,67-2,03 (14H, m), 1,88-1,81 (2H, m), 1,52-1,45 (2H, m), 1,00 (3H, t).

MS:ESI 630 (M+1)

Ejemplo 57

20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



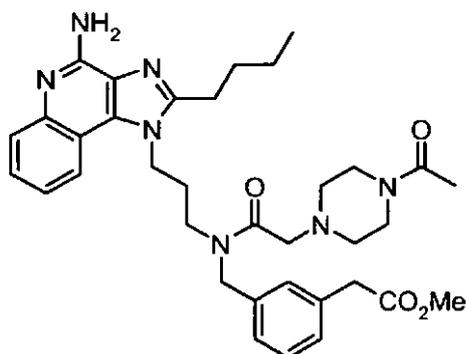
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y 1-(2-metoxietil)piperazina para dar el compuesto del título 354 mg como una goma.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,87 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,14 (1H, m), 7,06-6,99 (2H, m), 5,93 (2H, brs), 4,67 (2H, s), 4,43 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,56-3,46 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,25 (2H, s), 2,84 (2H, t), 2,59-2,20 (10H, m), 2,12-2,05 (2H, m), 1,87-1,80 (2H, m), 1,52-1,45 (2H, m), 1,00 (3H, t).

MS:ESI 644 (M+1)

Ejemplo 58

10 2-(3-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



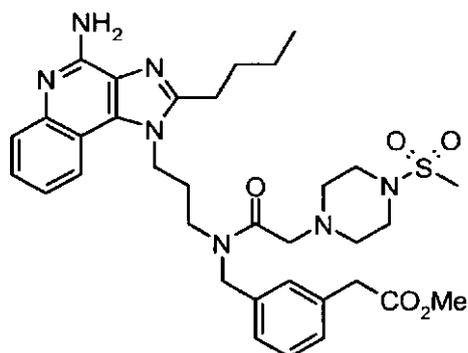
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y 1-acetilpiperazina para dar el compuesto del título 333 mg como un sólido.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,85 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,14 (1H, m), 7,04-6,97 (2H, m), 5,72 (2H, brs), 4,67 (2H, s), 4,43 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,63-3,27 (6H, m), 3,56 (2H, s), 3,28 (2H, s), 2,85 (2H, t), 2,56-2,07 (6H, m), 2,06 (3H, s), 1,86-1,81 (2H, m), 1,52-1,45 (2H, m), 1,00 (3H, t).

MS:ESI 628 (M+1)

Ejemplo 59

20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



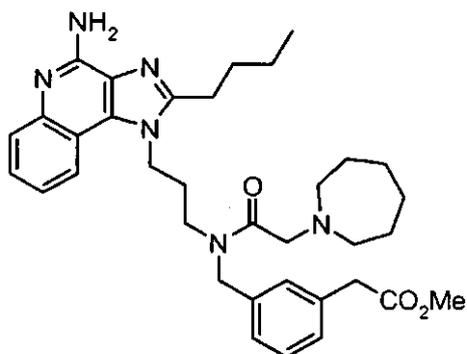
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 297 mg del producto de la etapa (i) y 1-metanosulfonil-piperazina para dar el compuesto del título 286 mg como un sólido.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,03 (0,5H, d), 7,96 (0,5H, d), 7,61 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,30-7,21 (2H, m), 7,15-7,06 (2H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 6,51 (1H, brs), 6,48 (1H, brs), 4,66 (1H, s), 4,55 (1H, t), 4,47 (1H, s), 4,43 (1H, t), 3,66 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,50-3,42 (2H, m), 3,31 (2H, s), 3,25 (1H, s), 3,04 (1H, s), 2,98-2,90 (4H, m), 2,89-2,82 (2H, m), 2,78 (1,5H, s), 2,77 (1,5H, s), 2,36-2,30 (2H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 2,02-1,94 (1H, m), 1,82-1,73 (2H, m), 1,46-1,38 (2H, m), 0,96-0,91 (3H, m).

MS:ESI 664 (M+1)

10 Ejemplo 60

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



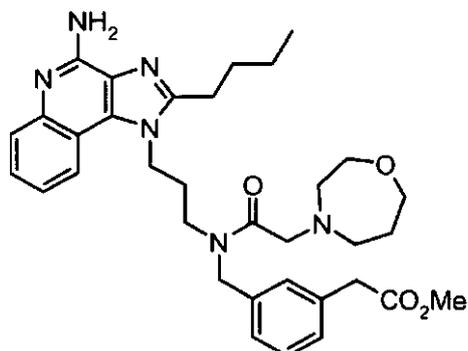
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 201 mg del producto de la etapa (i) y homopiperidina para dar el compuesto del título 221 mg como una goma.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,87 (0,5H, d), 7,84 (1,5H, d), 7,54-7,50 (1H, m), 7,32-7,30 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,14-7,12 (1H, m), 7,03-7,01 (2H, m), 5,59 (1,5H, brs), 5,50 (0,5H, brs), 4,73 (1,5H, s), 4,57 (0,5H, s), 4,43 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,52 (2H, t), 3,38 (1,5H, s), 3,23 (0,5H, s), 2,87-2,78 (2H, m), 2,71 (3H, t), 2,57 (1H, t), 2,25-2,04 (2H, m), 1,85-1,81 (2H, m), 1,68-1,53 (8H, m), 1,51-1,45 (2H, m), 0,99 (3H, t).

20 MS:ESI 599 (M+1)

Ejemplo 61

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



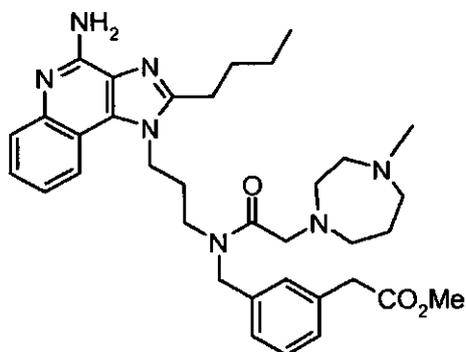
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 257 mg del producto de la etapa (i) y homomorforina para dar el compuesto del título 276 mg como un sólido.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,02 (1/2H, d), 7,96 (1/2H, d), 7,63-7,60 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,30-7,21 (2H, m), 7,16-7,01 (3H, m), 6,46 (2H, brs), 4,68 (1H, s), 4,57-4,51 (1H, m), 4,48 (1H, s), 4,44-4,39 (1H, m), 3,68-3,29 (7H, m), 3,58 (3/2H, s), 3,57 (3/2H, s), 3,16 (1H, s), 2,89-2,81 (2H, m), 2,78-2,65 (5H, m), 2,17-2,08 (1H, m), 2,01-1,92 (1H, m), 1,81-1,61 (5H, m), 1,48-1,37 (2H, m), 0,94 (3/2H, t), 0,94 (3/2H, t).

MS:ESI 601 (M+1)

Ejemplo 62

10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



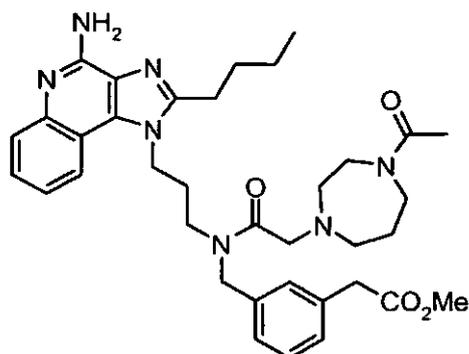
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 200 mg del producto de la etapa (i) y N-metilhomopiperazina para dar el compuesto del título 200 mg como una goma.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,86-7,82 (2H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,33-7,31 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 7,02-6,99 (2H, m), 5,46 (2H, brs), 4,65 (1,5H, s), 4,56 (0,5H, s), 4,43 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,57-3,49 (4H, m), 3,41 (1,5H, s), 3,16 (0,5H, s), 2,87-2,80 (5H, m), 2,66-2,56 (5H, m), 2,35 (2,25H, s), 2,34 (0,75H, s), 2,22-2,04 (4H, m), 1,85-1,81 (4H, m), 0,99 (3H, t).

MS:ESI 614 (M+1)

20 Ejemplo 63

2-(3-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



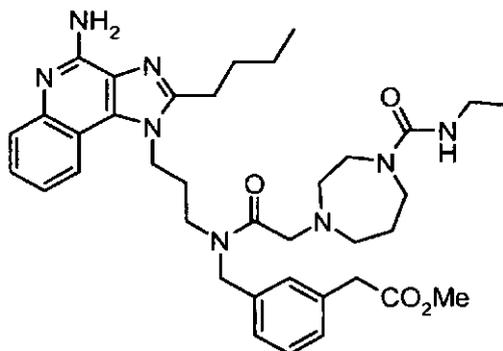
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 270 mg del producto de la etapa (i) y N-acetilhomopiperazina para dar el compuesto del título 290 mg como un sólido.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,82-7,86 (2H, m), 7,52 (1H, m), 7,15-7,32 (4H, m), 6,81- 7,00 (1H, m), 5,59 (2H, brs), 4,60 (2H, d), 4,43 (2H, t), 3,40-3,69 (13H, m), 2,73-2,86 (5H, m), 1,81-2,07 (12H, m), 1,46-1,52 (2H, m), 1,25 (2H, m), 0,98-1,01 (3H, m).

MS:ESI 642 (M+1)

Ejemplo 64

10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



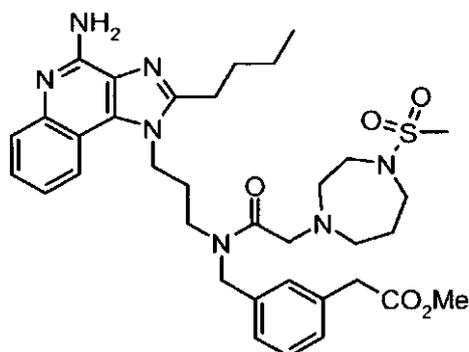
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300 mg del producto de la etapa (i) y N-etil-1,4-diazepan-1-carboxamida para dar el compuesto del título 146 mg como un sólido.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,83-7,86 (2H, m), 7,52 (1H, t), 6,97-7,33 (5H, m), 5,59 (2H, brs), 4,55 (2H, s), 4,40-4,45 (2H, m), 3,68 (3H, d), 3,55-3,59 (5H, m), 3,38 (4H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 2,73-2,78 (3H, m), 1,81-2,05 (9H, m), 1,47-1,49 (2H, m), 1,26-1,28 (2H, m), 1,10 (3H, t), 0,99 (3H, t).

MS:ESI 671 (M+1)

Ejemplo 65

20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



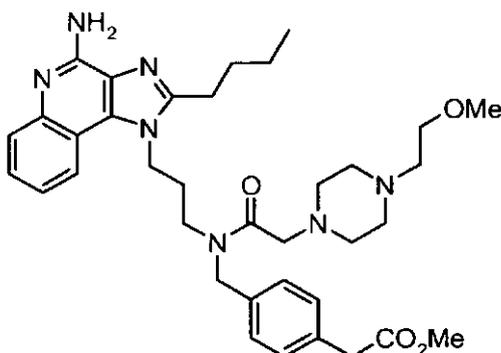
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 301 mg del producto de la etapa (i) y 1-(metilsulfonyl)-1,4-diazepan para dar el compuesto del título 239 mg como un sólido.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (0,5H, d), 7,98 (0,5H, d), 7,61 (1H, d), 7,45-7,40 (1H, m), 7,29-7,20 (2H, m), 7,15-7,06 (2H, m), 7,04-7,01 (1H, m), 6,48 (1H, brs), 6,46 (1H, brs), 4,64 (1H, s), 4,53 (1H, t), 4,47 (1H, s), 4,44 (1H, t), 3,65 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,43-3,40 (3H, m), 3,30 (1H, s), 3,27-3,21 (3H, m), 3,17 (1H, t), 3,12-3,08 (1H, m), 2,88-2,84 (2H, m), 2,83 (1,5H, s), 2,82 (1,5H, s), 2,75-2,66 (2H, m), 2,60-2,51 (1H, m), 2,12-2,06 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,70-1,65 (1H, m), 1,65-1,57 (1H, m), 1,46-1,38 (2H, m), 0,96-0,91 (3H, m).

10 MS:ESI 678 (M+1)

Ejemplo 66

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



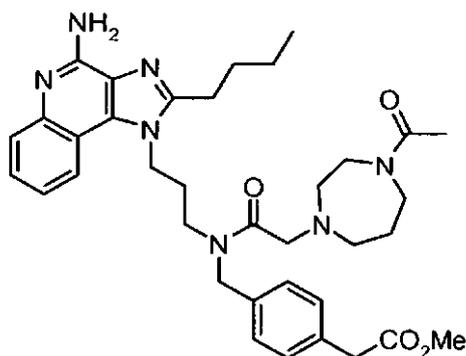
15 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando el producto del ejemplo 1, etapa (i). La reacción de este producto (204 mg) y 1-(2-metoxietil)piperazina dio el compuesto del título (223 mg) como una goma.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (0,5H, d), 7,93 (0,5H, d), 7,61-7,59 (1H, m), 7,41 (1H, t), 7,30-7,14 (4H, m), 7,06 (1H, d) 6,45 (2H, brs), 4,66 (1H, s), 4,53 (1H, t), 4,44 (1H, s), 4,40 (1H, t), 3,63 (1H, s), 3,62 (1H, s), 3,59 (3H, s), 3,48-3,37 (2H, m), 3,36-3,31 (4H, m), 3,19 (1,5H, s), 3,17 (1,5H, s), 3,13 (1H, s), 2,97 (1H, s), 2,87-2,81 (2H, m), 2,38-2,29 (4H, m) 2,27-2,19 (4H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,46-1,37 (2H, m), 0,95-0,91 (3H, m)

MS:ESI 644 (M+1)

Ejemplo 67

25 2-(4-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



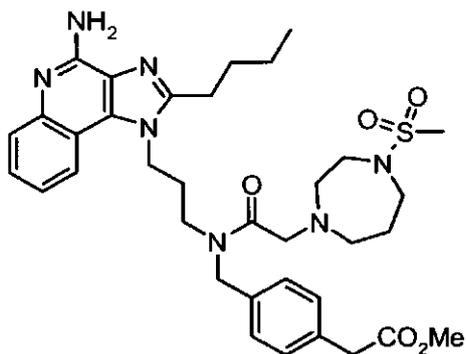
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando el producto del ejemplo 1, etapa (i). La reacción de este producto (290 mg) y N-acetilhomopiperazina dio el compuesto del título (220 mg) como un sólido.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,83-7,86 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,18-7,33 (3H, m), 7,02- 7,08 (2H, m), 5,69 (2H, brs), 4,59 (2H, d), 3,70 (3H, s), 3,40-3,64 (9H, m), 2,73-2,87 (5H, m), 2,05-2,09 (5H, m), 1,80-1,87 (11H, m), 1,46-1,52 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,99 (3H, t)

MS:ESI 642 (M+1)

Ejemplo 68

10 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



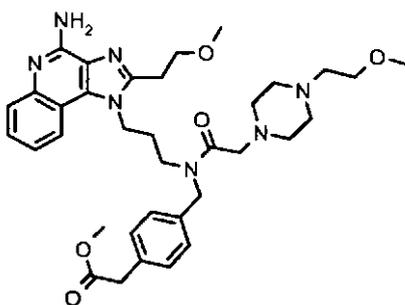
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando el producto del ejemplo 1, etapa (i). La reacción de este producto (293 mg) y 1-(metilsulfonil)-1,4-diazepano dio el compuesto del título (291 mg) como un sólido.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02 (0,5H, d), 7,96 (0,5H, d), 7,61 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,27-7,21 (2H, m), 7,17-7,13 (2H, m), 7,09-7,05 (1H, m), 6,51 (2H, brs), 4,63 (1H, s), 4,54 (1H, t), 4,44 (1H, s), 4,42 (1H, t), 3,64 (1H, s), 3,62 (1H, s), 3,60 (3H, s), 3,43-3,40 (3H, m), 3,32 (1H, s), 3,27-3,21 (3H, m), 3,17 (1H, t), 3,12-3,08 (1H, m), 2,90-2,83 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,75-2,66 (2H, m), 2,60-2,51 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,70-1,65 (1H, m), 1,65-1,57 (1H, m), 1,46-1,38 (2H, m), 0,94 (3H, t).

20 MS:ESI 678 (M+1)

Ejemplo 69

2-(4-((2-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



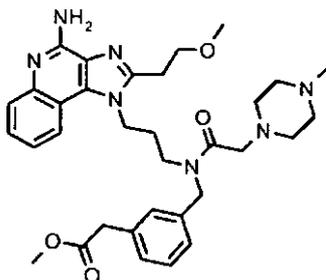
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) usando 1-(2-metoxietil)piperazina (241 mg) y el producto del ejemplo 29 etapa (v) (180 mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro 14 mg.

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,71 - 4,34 (m, 4H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 3,65 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,58 (m, 3H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,38 - 3,25 (m, 8H), 3,21 - 3,18 (m, 3H), 3,17 - 3,09 (m, 3H), 2,43 - 2,17 (m, 8H), 2,16 - 1,90 (m, 2H)

MS: MULTIMODO+: 646

Ejemplo 72

- 10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



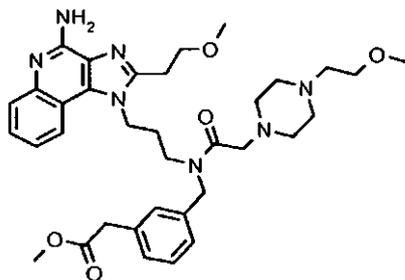
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) usando N-metilpiperazina (125 mg) y el producto del ejemplo 31 etapa (i) (115 mg). El compuesto del título se obtuvo como una goma 26 mg.

- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,03-7,92 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,45 (brs, 2H), 4,68-4,48 (m, 4H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,59-3,57 (m, 3H), 3,56-3,39 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 5H), 3,16-3,00 (m, 4H), 2,42-1,94 (m, 11H).

MS: MULTIMODO+: 602

Ejemplo 73

- 20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 etapa (vi) usando 1-(2-metoxietil)piperazina (180 mg) y el producto del ejemplo 31 etapa (i) (115 mg). El compuesto del título se obtuvo como una goma 34 mg.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,02-7,92 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,45 (brs, 2H), 4,70-4,41 (m, 4H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 5H), 3,56-3,39 (m, 2H), 3,31-3,98 (m, 9H), 2,41-1,92 (m, 10H).

MS: MULTIMODO+: 646

Ejemplo 74

Sal de ácido dimetanosulfónico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

Se añadió ácido metanosulfónico (0,048 ml, 0,73 mmoles) a una disolución del producto del ejemplo 3 (0,2 g) en MeCN (10 ml). La suspensión se agitó durante 3 horas, y el disolvente se evaporó. El sólido resultante se suspendió en MeCN (2 ml) y se agitó durante 7 días. La mezcla se filtró usando una centrifugadora, se secó a rt y se llevó a cabo una XRPD que confirma que se formó el Polimorfo A.

Ejemplo 75

Sal de monosacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

Se añadió sacarina (53 mg) en MeOH (1 ml) a una disolución del producto del ejemplo 3 (160 mg) en MeOH (1 ml) y se agitó a rt durante 1 h, y el disolvente se eliminó. El residuo resultante se disolvió en THF (1 ml) y se añadió MeCN (1 ml) y se agitó durante 9 días. El sólido se separó por filtración usando una centrifugadora, se secó y se llevó a cabo una XRPD (véase la Figura 1A). También se formó el mismo polimorfo cuando se suspendió en agua, MeCN y MeOH.

DSC: 167°C ± 2°C.

Ejemplo 76

Sal de disacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

Se añadió sacarina (106 mg) en MeOH (1 ml) a una disolución del producto del ejemplo 3 (160 mg) en metanol (1 ml). El residuo resultante se disolvió en THF (2 ml) y se agitó durante 9 días. El sólido se separó por filtración usando una centrifugadora, se secó y se llevó a cabo una XRPD (véase la Figura 2A). También se formó el mismo polimorfo cuando se suspendió en dioxano, EtOAc:éter 1:1, MeCN, EtOAc:MeCN 1:1 y THF:MeCN 1:1.

DSC: 200°C ± 2°C.

Ejemplo 77

Sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftoico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

Se añadió ácido 1-hidroxi-2-naftoico (138 mg.) en MeOH (5 ml) al producto del ejemplo 3 (200 mg) en MeOH (10 ml), y la disolución se agitó durante 2 h a rt. Los disolventes se evaporaron, se añadió EtOAc (6 ml), y la mezcla se agitó durante 40 h a rt. El sólido se filtró y se secó, y se llevó a cabo una XRPD (véase la Figura 3A). También se formó el mismo polimorfo (A) cuando se suspendió en MeOH y EtOH. Se formó un segundo polimorfo (B) al suspender en acetona, DCM, agua e isohexano (véase la Figura 3C). DSC (Polimorfo A): Sufre una transición de fase a 120°C ± 5°C (comienzo). La fase C resultante funde a 153°C ± 2°C (comienzo).

DSC (Polimorfo B): Comienzo de la fusión a 152°C ± 2°C

Ejemplo 78

Sal de ácido dibencenosulfónico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

Se añadió ácido bencenosulfónico (116 mg) en MeCN (5 ml) al producto del ejemplo 3 (200 mg) en MeCN (10 ml). El disolvente se evaporó y se añadió EtOAc (12 ml), y la disolución resultante se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se secó, y se llevó a cabo una XRPD (véase la Figura 4A).

Ejemplo 79

Sal de ácido mandélico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

5 Se añadió ácido mandélico (56 mg) al producto del ejemplo 3 (200 mg,) en MeCN (5 ml). El disolvente se evaporó y la goma resultante se suspendió en éter dietílico durante 4 días. El sólido se filtró, se secó y se llevó a cabo una XRPD (véase la Figura 5A).

DSC: Comienzo de la fusión a 104°C ± 2°C

Ejemplo 80

Sal del ácido fumárico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

10 Se añadió ácido fumárico (85 mg) disuelto en MeOH (10 ml) al producto del ejemplo 3 en MeOH (10 ml) y se agitó durante 20 min. El disolvente se eliminó, y la goma resultante se agitó en una mezcla de EtOAc (5 ml) y THF (5 ml) durante 10 días, después se filtró y se llevó a cabo una XRPD (véase la Figura 6A).

DSC: Comienzo de la fusión a 175°C ± 2°C

Ejemplo 81

15 Sal del ácido dimetanosulfónico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

Se añadió ácido metanosulfónico (0,024 ml) al producto del ejemplo 3 (0,2 g) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, el sólido se filtró, se secó y se llevó a cabo una XRPD para dar polimorfo A (véase la Figura 7A). Suspendiendo este sólido en EtOAc (10 ml) durante 2 días a rt dio el polimorfo B (véase la Figura 7C).

20 DSC (Polimorfo A): Comienzo de la fusión a 218°C ± 2°C.

Ensayo biológico

Ensayo de TLR7 humano

25 Se clonó la secuencia variante más común del TLR7 humano (representado por la secuencia EMBL AF240467) en el vector de expresión de células de mamífero pUNO, y se transfectó en una línea celular HEK293 que ya estaba expresando de forma estable el plásmido informador pNiFty2-SEAP; la integración del gen informador se mantuvo por selección con el antibiótico zeocina. Se seleccionaron los transfectantes con expresión estable TLR7 usando el antibiótico blastidina. En esta línea celular informadora, la expresión de fosfatasa alcalina secretada (SEAP) es controlada por un promotor compuesto NFkB/ELAM-1 que comprende cinco sitios NFkB combinados con el promotor ELAM-1 proximal. La señalización de TLR conduce a la translocación de NFkB, y la activación del promotor da como resultado la expresión del gen SEAP. La activación específica de TLR7 se evaluó determinando el nivel de SEAP producido después de la incubación durante la noche de las células a 37°C con el compuesto estándar en presencia de 0,1% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). La inducción de la producción de SEAP dependiente de la concentración por los compuestos se expresó como la concentración del compuesto que produjo la mitad del nivel máximo de inducción de SEAP para ese compuesto (pEC₅₀).

Ejemplo nº	pEC ₅₀	Ejemplo nº	pEC ₅₀
1	6,5	2	6,4
3	7,1	4	7,4
5	6,5	6	6,6
7	6,4	8	6,5
9	6,2	10	6,3
11	6,6	12	6,6
13	6,8	14	6,6
15	6,4	16	6,9
17	6,8	18	7,2
19	6,6	20	6,6

Ejemplo nº	pEC ₅₀	Ejemplo nº	pEC ₅₀
21	6,2	22	6,2
23	6,6	24	7,1
25	6,7	26	6,5
27	7,4	28	6,7
29	7,0	30	6,7
31	6,8	32	6,8
33	6,8	34	6,5
35	6,7	36	6,7
37	6,4	38	5,8
39	6,8	40	6,9
41	7,1	42	5,8
43	6,9	44	6,6
45	5,8	46	7,2
47	6,4	48	6,4
49	7,1	50	6,3
51	6,7	52	6,2
53	6,1	54	6,0
55	7,1	56	6,3
57	7,3	58	5,9
59	6,1	60	7,1
61	6,4	62	6,6
63	6,3	64	5,9
65	6,2	66	6,8
67	6,3	68	6,3
69	6,4	70	6,4
71	6,7	72	6,3
73	6,3		

Efecto del compuesto del Ejemplo 3 sobre inflamación pulmonar inducida por antígeno en un modelo de asma de rata

5 Se sensibilizaron ratas y se pusieron para producir inflamación alérgica de las vías respiratorias de una manera similar a la descrita por Underwood et al (British Journal of Pharmacology 2002; 137: 263-275, 2002). Ratas macho marrón de Noruega se sensibilizaron subcutáneamente con ovoalbúmina (OVA) e hidróxido de aluminio en el día 0, y se expusieron a disolución aerosolizada de OVA en el día 14. El compuesto del Ejemplo 3 se administró dos veces intratraquealmente 24 horas antes y 24 horas después de la exposición a OVA, y se recogió fluido de lavado alveolar (BALF) 48 horas después de la exposición a OVA. Seguidamente, se midieron los eosinófilos y citocinas Th2 (IL-5 e IL-13) en el BALF para evaluar la eficacia del compuesto del Ejemplo 3. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

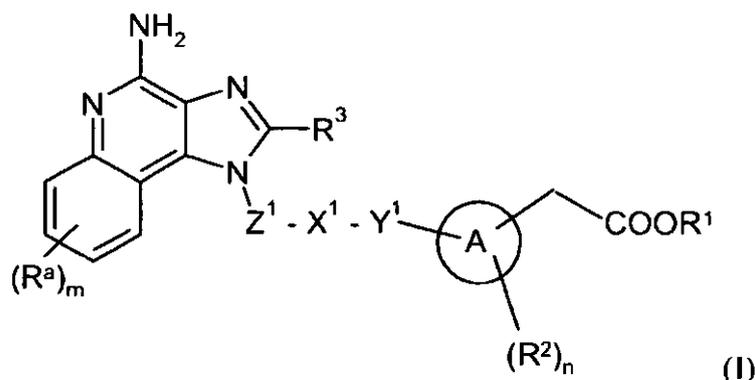
10

ES 2 393 037 T3

Eosinófilos y citocinas Th2 en BALF				
Grupo (n=8)	dosis (mg/kg)	Eosinófilos (cells/BALF)	IL-5 (pg/ml BALF)	IL-13 (pg/ml BALF)
Control normal	-	$7,5 \pm 3,5$	$3,8 \pm 3,8$	<4,9
Control expuesto a OVA	-	$476,7 \pm 142,8$	$418,9 \pm 151,0$	$103,2 \pm 50,5$
Ejemplo 3	0,1	$67,2 \pm 16,3$	$18,0 \pm 8,7$	<4,9
Ejemplo 3	1	$36,2 \pm 11,3$	$11,3 \pm 7,5$	<4,9
				Media \pm SE (n=8)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 representa un alquilo de C_1-C_6 de cadena lineal, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo y alcoxi de C_1-C_3 ;
- Z^1 representa un grupo alquileno de C_2-C_6 o cicloalquileno de C_3-C_8 ;
- X^1 representa NR^5 , $>N-COR^5$, $CONR^5$, NR^5CO , SO_2NR^5 , $>N-SO_2R^5$, NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^6CONR^5 , $S(O)_p$ u O;
- 10 Y^1 representa un enlace simple o alquileno de C_1-C_6 ;
- cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo de C_1-C_3 , hidroxialquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , haloalcoxi de C_1-C_3 , alquil C_{1-3} -tio, alquil C_{1-3} -sulfonilo y alquil C_{1-3} -sulfinilo;
- R^3 representa alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi de C_{1-6} ;
- 15 cada R^a se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo de C_1-C_3 , hidroxialquilo de C_1-C_3 , haloalquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , haloalcoxi de C_1-C_3 , alquil C_{1-3} -tio, alquil C_{1-3} -sulfonilo y alquil C_{1-3} -sulfinilo;
- 20 R^5 representa hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10} , un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 , estando estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR^7R^8 o R^9 ,
- o R^5 es un alquileno de C_1-C_6 que puede estar enlazado a un átomo de carbono en un grupo alquileno de C_2-C_6 Z^1 para formar un anillo de 4 a 7 miembros saturado que contiene nitrógeno;
- con la condición de que cuando X^1 sea $>N-SO_2R^5$, R^5 no represente hidrógeno;
- 25 R^7 y R^8 representan, cada uno independientemente, hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10a} , alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_6 , estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo anular O, $S(O)_p$ o NR^{10b} ,
- 30 o R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno anular y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{17}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo, haloalquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_8 y alquilo de C_1-C_6 , estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ o $NR^{18}R^{19}$,
- 35

R⁹ representa halógeno, ciano, CO₂R²⁰, S(O)_qR²⁰, OR²⁰, SO₂NR²⁰R²², CONR²⁰R²², NR²⁰SO₂R²¹, NR²⁰CO₂R²¹, NR²⁰COR²² o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo anular NR^{10c};

5 R¹⁰, R^{10a}, R^{10b} y R^{10c} representan, independientemente, hidrógeno, CO₂R²³, S(O)_qR²³, COR²⁴, o un grupo alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₈, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR²⁵ o NR²⁵R²⁶;

R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²², R²⁴, R²⁵ y R²⁶ representan, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₆;

R¹⁴, R¹⁷, R²¹ y R²³ representan, cada uno independientemente, alquilo de C₁-C₆ o cicloalquilo de C₃-C₆;

10 m, n, p y q representan, cada uno independientemente, un número entero de 0, 1 ó 2; y

A representa un grupo arilo de C₆-C₁₀ monocíclico o bicíclico o un grupo heteroarilo de C₅-C₁₂ monocíclico o bicíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que Z¹ es n-propileno.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X¹ es un grupo NR⁵ o >NCOR⁵.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que X¹ es >NCOR⁵.

20 6. Un compuesto según la reivindicación 4 o reivindicación 5, en el que R⁵ es hidrógeno o un alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos NR⁷R⁸ o R⁹, en el que R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen en la reivindicación 1.

7. Un compuesto según la reivindicación 4 o reivindicación 5, en el que R⁵ es un alqueno de C₁-C₆ que puede estar enlazado a un átomo de carbono en un grupo alqueno de C₂-C₆ Z¹ para formar un anillo de 4 a 7 miembros saturado que contiene nitrógeno.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y¹ representa alqueno de C₁-C₆.

25 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es fenilo.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n es 0.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es n-butilo, metoxietilo o etoximetilo.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m es 0.

30 13. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

2-(4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

35 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal de di-trifluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo,

40 [4-({[3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etil] amino}metil)fenil] acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

- 2-(4-(((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 5 2-(3-(((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-(((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 10 2-(3-(((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-(((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonyl)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 15 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 20 2-(4-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,
- 25 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 4-(2-((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de etilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 30 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 35 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(1-(2-((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)acetato de etilo,
- 1-(2-((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-carboxilato de metilo,
- 40 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 45 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-(((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)aminometil)fenil)acetato de metilo,
- 5 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetilpirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (S)-metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetilpirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,
- 10 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 15 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxietil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 25 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 30 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 35 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 40 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 45 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,

- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietyl)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 5 2-(3-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 15 2-(3-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietyl)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 25 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 30 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietyl)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, y
- 35 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietyl)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo; o

y sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

- 2-(4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 40 2-(3-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 45 Sal de tri-fluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo,

- [4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)[2-(dimetilamino)etil]amino)metilfenil]acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 5 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metilfenil)acetato de metilo,
- 2-(4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metilfenil)acetato de metilo,
- 10 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metilfenil)acetato de metilo,
- 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metilfenil)acetato de metilo,
- 15 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(etil(metil)amino)propil)aminometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)aminometil)fenil)acetato de metilo,
- 20 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonyl)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- 25 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)aminoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,
- 30 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 4-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de etilo,
- 35 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonyl)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(terc-butoxicarbonilaminopiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 40 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(terc-butoxicarbonil(metilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)2-oxoetil)piperidin-4-il)acetato de etilo,
- 45 1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)2-oxoetil)piperidin-4-carboxilato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilaminoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- Sal de sacarina de 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 5 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 10 2-(4-(((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)aminometil)fenil)acetato de metilo,
- Sal de disacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetilpirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (S)-metilo,
- Sal de disacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetilpirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,
- 15 Sal de disacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- Sal de disacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 25 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxietil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 30 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 35 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,
- 40 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 45 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 5 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 15 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 20 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamidometil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 25 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonyl)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 30 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonyl)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 2-(4-((2-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,
- 35 Sal del ácido dimetanosulfónico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- Sal de monosacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- 40 Sal de disacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- sal del ácido di-1-hidroxi-2-naftóico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- sal del ácido dibencenesulfónico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,
- 45 Sal del ácido mandélico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,

Sal del ácido fumárico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,

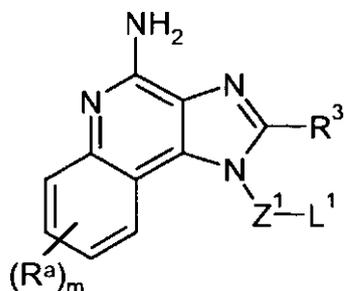
5 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietilpiperazin-1-il)acetamido)metilfenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metilfenil)acetato de metilo, y

10 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietilpiperazin-1-il)acetamido)metilfenil)acetato de metilo.

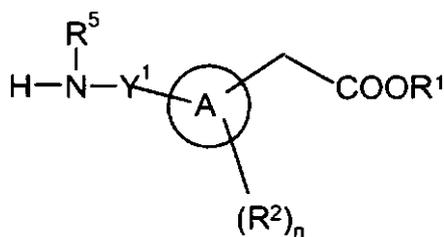
15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente, que comprende:

(a) cuando X^1 es un grupo NR^5 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

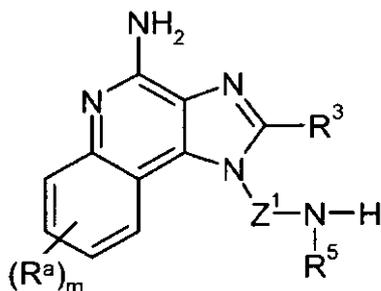
15 en la que Z^1 , R^3 , R^a y m son como se definen en la fórmula (I) y L^1 es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

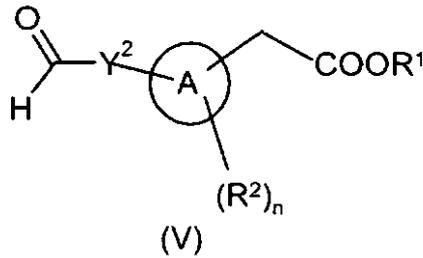
en la que Y^1 , R^1 , R^2 , R^5 , A y n son como se definen en la fórmula (I); o

(b) cuando X^1 es un grupo NR^5 e Y^1 es alqueno de C_1-C_6 , hacer reaccionar un compuesto de (IV)



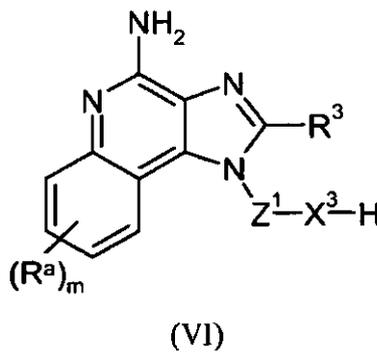
(IV)

en la que R^a , R^3 , R^5 , Z^1 y m son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V)

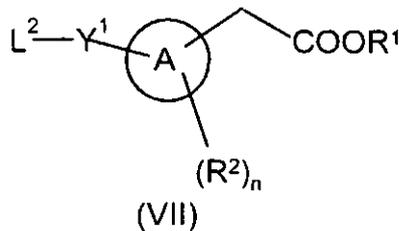


en la que R^1 , R^2 , A y n son como se definen en la fórmula (I) e Y^2 es un enlace o un grupo alquileo de C_{1-5} , en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo triacetoxiborohidrido sódico); o

5 (c) cuando X^1 es un grupo NR^5 , O o S, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



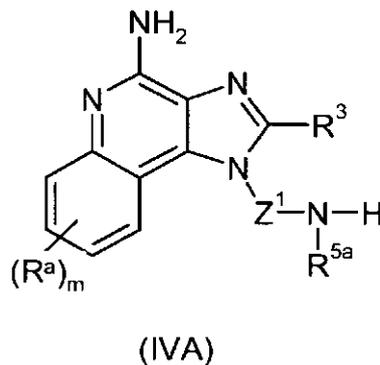
en la que X^3 es un grupo NR^5 , O o S, y Z^1 , R^3 , R^5 , R^a y m son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (VII)



10 en la que Y^1 , R^1 , R^2 , A y n son como se definen en la fórmula (I) y L^2 es un grupo saliente; o

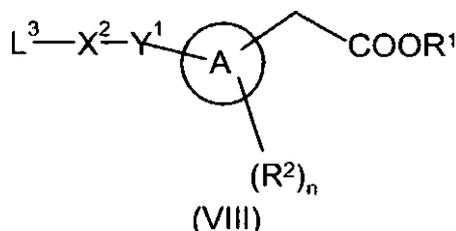
(d) cuando X^1 es un grupo $S(O)_p$, en el que p es 1 ó 2, oxidar un compuesto de fórmula (I) en la que X^1 es S; o

(e) cuando X^1 es un grupo NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^6CONR^5 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVA)



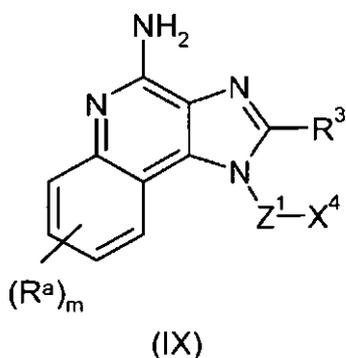
en la que R^a , R^3 , Z^1 y m son como se definen en relación con la fórmula (I) y R^{5a} es un grupo R^5 o R^6 como se definen en relación con la fórmula (I),

con un compuesto de fórmula (VIII)



5 en la que L^3 es un grupo saliente, tal como halo, X^2 es un grupo CO, SO_2 , $CONR^6$ o $CONR^5$, respectivamente, e Y^1 , R^1 , R^2 , A y n son como se definen en relación con la fórmula (I); o

(f) cuando X^1 es $CONR^5$ o SO_2NR^5 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)



10 en la que X^4 es un ácido activado, tal como un cloruro de ácido o SO_2Cl , R^a , R^3 , Z^1 y m son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) como se define anteriormente; o

(h) cuando X^1 es $>N-COR^5$ o $>N-SO_2R^5$, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que X^1 es NR^5 , en el que R^5 es hidrógeno, con un compuesto de fórmula (X) o (XI) respectivamente



15 en las que L^4 es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, y R^5 se define en relación con la fórmula (I); y después, si se desea o es necesario, llevar a cabo una o más de las siguientes etapas:

- convertir el compuesto obtenido en otro compuesto de fórmula (I),
- eliminar cualesquiera grupos protectores,
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

20 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 17. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en el tratamiento de afecciones víricas o alérgicas o cánceres, o para uso en el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, HPV, infecciones bacterianas y dermatosis.

18. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en terapia.

19. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en el tratamiento de afección o enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

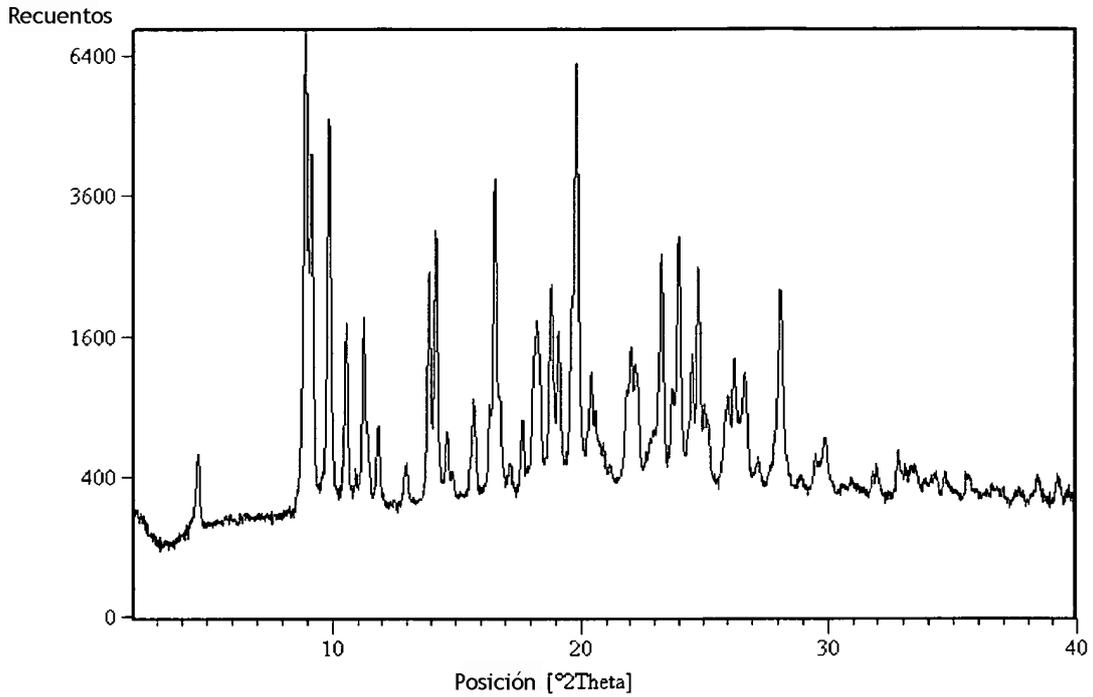


FIG. 1A (SAL MONOSACARÍNICA)

XRPD de la sal monosacarínica del Ejemplo 75			XRPD de la sal monosacarínica del Ejemplo 75		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
4,6027	19,1988	6,01	20,3882	4,35598	13,6
8,9098	9,92524	100	20,8927	4,25192	3,95
9,1314	9,6849	61,03	21,1494	4,20089	1,58
9,8454	8,98409	69,6	21,8231	4,07272	10,91
10,51	8,41743	21,3	21,9795	4,04409	17,47
11,2296	7,87957	22,53	22,2481	3,99586	12,85
11,7811	7,5119	6,96	23,2144	3,83168	35,37
12,9131	6,85585	3,57	23,6825	3,75699	10,81
13,8621	6,38856	31,7	23,9396	3,71722	39,35
14,1521	6,25829	41,66	24,4758	3,63698	14,01
14,5973	6,0684	5,88	24,74	3,59875	33,28
15,7051	5,64275	10,06	25,1925	3,53513	5,5
16,3208	5,43125	8,33	26,0071	3,42622	10,16
16,5399	5,35979	53,4	26,2171	3,39924	16,71
17,133	5,17556	2,08	26,6578	3,34404	14,3
17,6229	5,03276	7,27	27,1841	3,28049	2,35
18,2299	4,86653	21,53	28,0794	3,17789	30,19
18,7762	4,72618	30,22	28,9366	3,08566	1,08
19,0702	4,65395	20,18	29,4677	3,03125	3,24
19,789	4,48651	91,01	29,8812	2,99024	5,24

Exactitud - +/- 0,1° 2θ

FIG. 1B

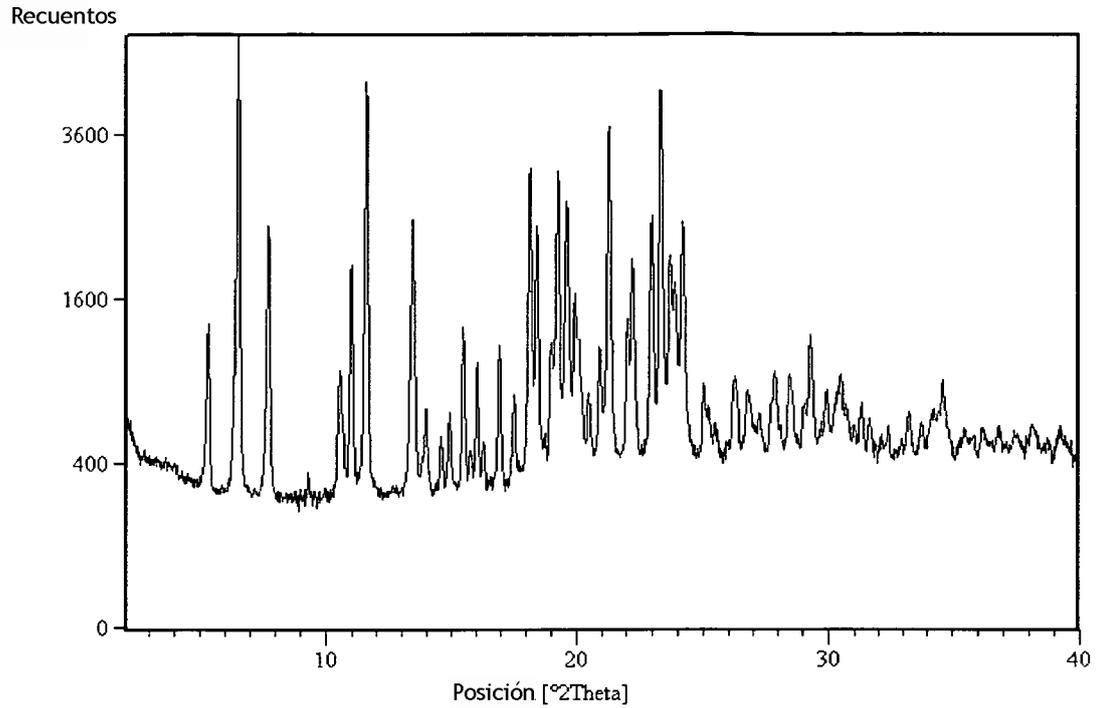


FIG. 2A (SAL DISACARÍNICA)

XRPD de la sal disacarínica del Ejemplo 76			XRPD de la sal disacarínica del Ejemplo 76		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	Espacio d (Å)	Int Rel (%)
5,3416	16,54474	21,48	20,48	4,33667	11,62
6,5352	13,52536	100	20,926	4,24524	18,81
7,7301	11,43711	43,63	21,3066	4,17025	70,99
10,5656	8,37323	15,03	22,0152	4,0376	23,34
11,0105	8,03589	34,62	22,2192	4,00099	36,23
11,571	7,64786	85,25	22,9506	3,87512	46,28
13,4171	6,59942	46,07	23,3028	3,81733	82,34
13,9647	6,34183	9,55	23,6699	3,75896	36,71
14,5655	6,08159	6,09	23,8781	3,72665	30,13
14,9236	5,93645	8,99	24,1747	3,68161	44,6
15,4756	5,72591	22,74	24,9916	3,56308	12,8
16,0299	5,52916	16,13	25,1745	3,53761	8,4
16,299	5,43845	4,99	25,4647	3,49794	7,32
16,9477	5,23174	18,92	26,2197	3,39891	13,45
17,5357	5,0576	11,45	26,7323	3,33489	11,63
18,16	4,88512	58,41	27,255	3,27211	8,88
18,4462	4,80996	43,87	27,8797	3,20019	14,91
18,9933	4,67264	19,42	28,4616	3,13608	14,13
19,2675	4,60674	58,35	29,0496	3,07392	9,74
19,6257	4,52347	50,09	29,2983	3,0484	20,85
19,9548	4,4496	28,78	29,9366	2,98483	11,57
20,0562	4,42733	21,3			

Exactitud - +/- 0,1 ° 2 θ

FIG. 2B

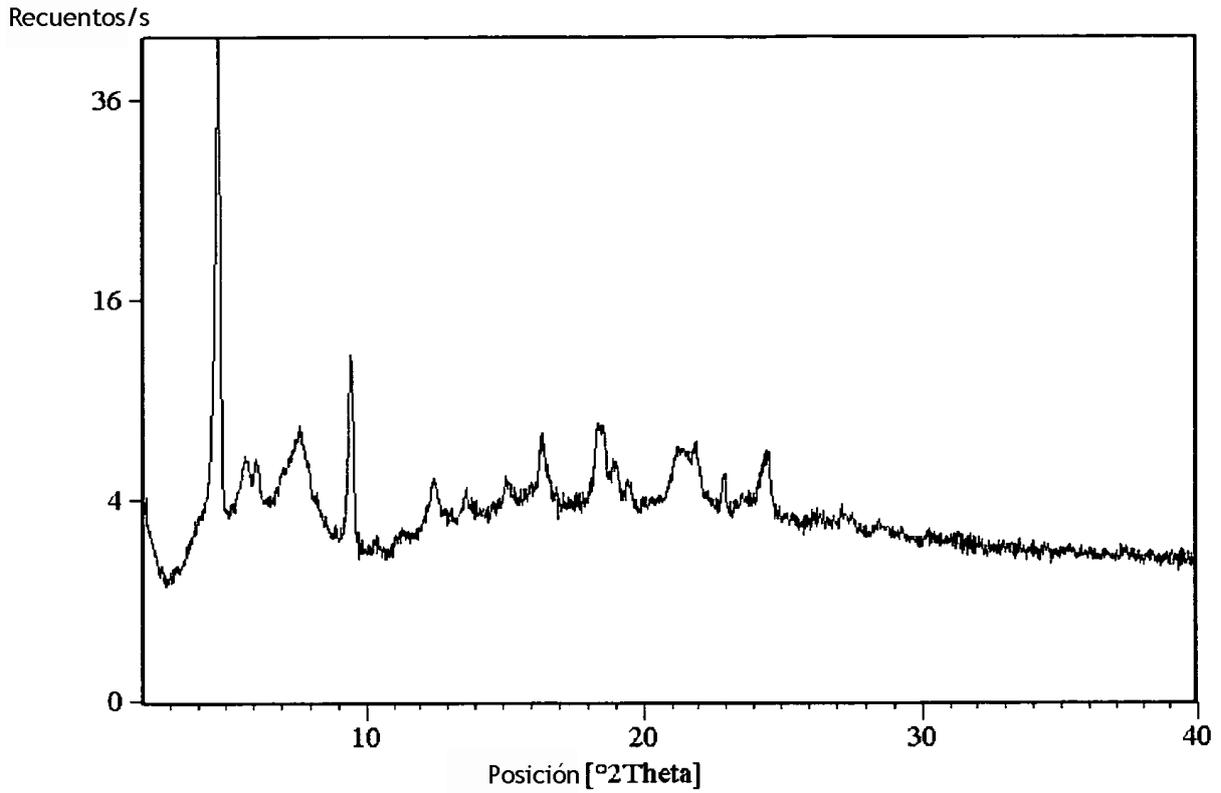


FIG. 3A (SAL DEL ÁCIDO DI-1-HIDROXI-2-NAFTOICO - POLIMORFO A)

XRPD de la sal del ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Ejemplo 77 (Polimorfo A)		
2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
4,7239	18,70671	100
5,7221	15,44541	9,69
6,1232	14,43435	9,1
7,653	11,55211	12,26
9,4531	9,35595	23,08
12,5007	7,08107	5,48
16,3724	5,41425	9,76
18,318	4,84334	10,66
18,9742	4,67728	6,75
21,225	4,1861	8,39
21,8629	4,06539	9,02
24,521	3,63038	8,04

Exactitud - +/- 0,1° 2 θ

FIG. 3B

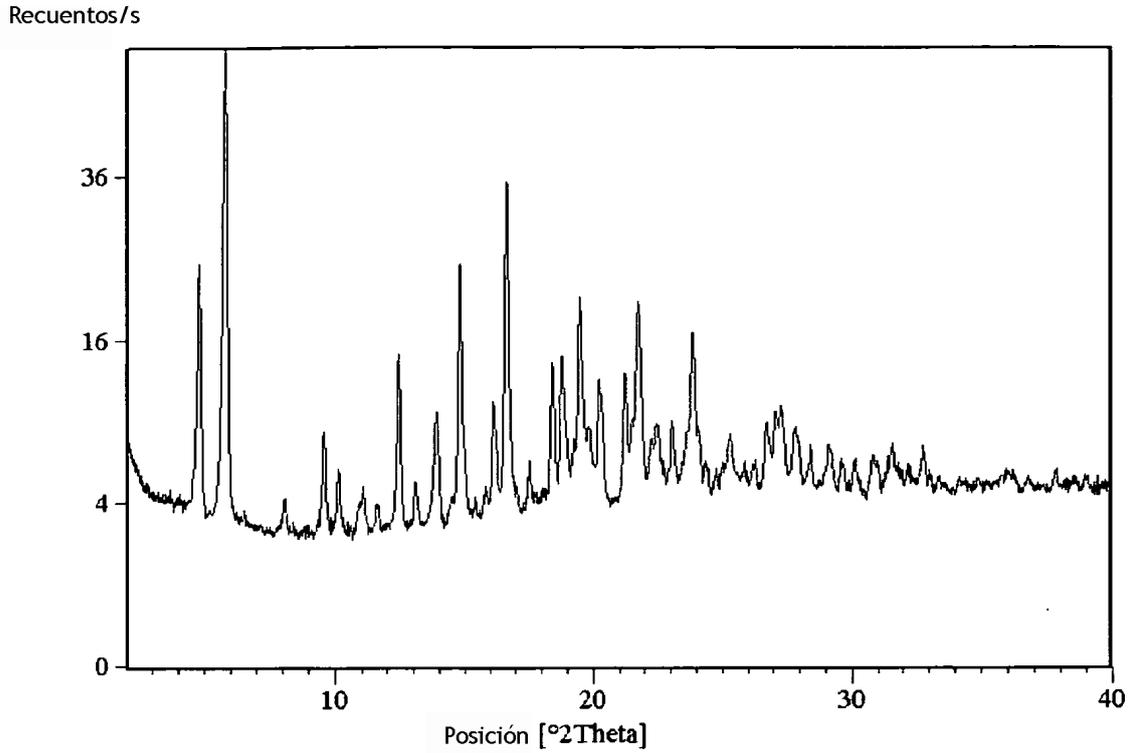


FIG. 3C (SAL DEL ÁCIDO DI-1-HIDROXI-2-NAFTOICO - POLIMORFO B)

XRPD de la sal del ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Ejemplo 77 (Polimorfo B)			XRPD de la sal del ácido di-1-hidroxi-2-naftoico del Ejemplo 77 (Polimorfo B)		
2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
4,8063	18,38615	38,26	19,8613	4,47034	9,24
5,81	15,21174	100	20,2118	4,3936	15,96
9,5943	9,21866	9,9	21,2346	4,18424	17,11
10,1504	8,71481	5,65	21,7365	4,08874	29,77
11,0872	7,98043	3,35	22,2304	3,999	7,14
12,4293	7,12159	21,53	22,4306	3,96375	9,3
13,0432	6,78776	3,79	23,0259	3,86261	9,53
13,9071	6,36798	12,1	23,8564	3,73	23,52
14,7768	5,9951	38,98	24,3758	3,65167	3,77
16,125	5,49676	13,36	25,2656	3,52506	6,94
16,6667	5,3193	58,72	26,7118	3,3374	8,59
18,4539	4,80797	19,13	27,0973	3,29079	10,21
18,7766	4,72606	20,04	27,3424	3,26185	9,6
19,4876	4,55521	31,07	27,8233	3,20656	7,54

Exactitud - +/- 0,1° 2 θ

FIG. 3D

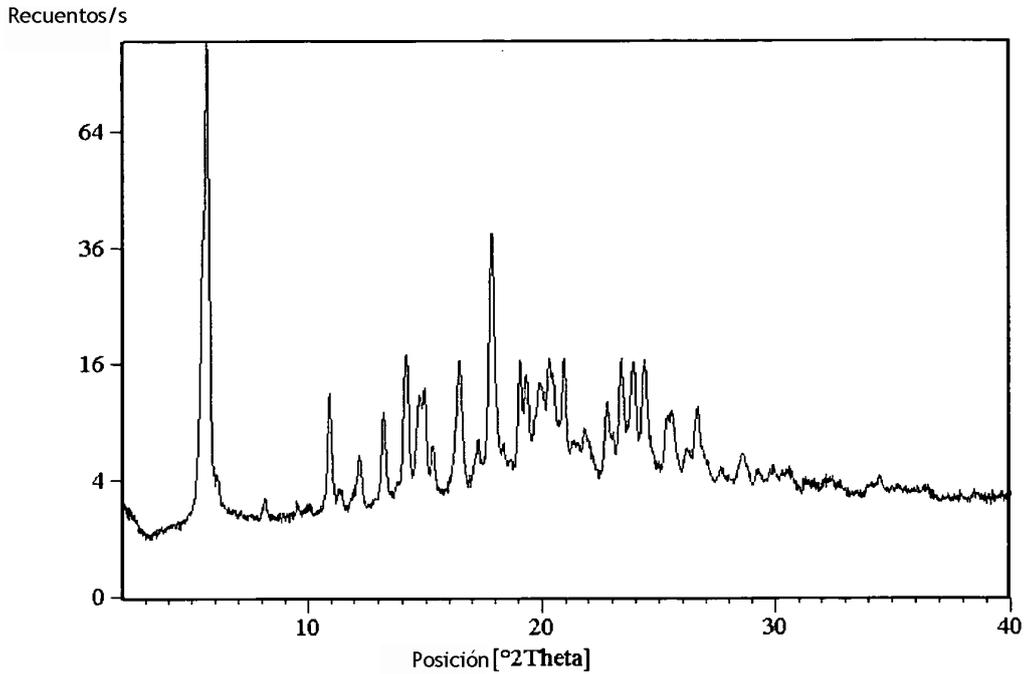


FIG. 4A (SAL DEL ÁCIDO DIBENCENOSULFÓNICO)

XRPD de la sal del ácido dibencenosulfónico del Ejemplo 78			XRPD de la sal del ácido dibencenosulfónico del Ejemplo 78		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
5,6755	15,57211	100	19,8994	4,46187	9,18
6,1143	14,45531	2,78	20,3201	4,37043	13,55
8,1512	10,84715	1,03	20,4911	4,33433	10,69
10,9335	8,09227	10,56	20,9469	4,24106	13,56
11,4099	7,75545	1,11	21,8147	4,07426	3,88
12,2121	7,24774	3,93	22,7755	3,90452	7,12
13,1924	6,71132	7,94	23,348	3,81006	12,08
14,1561	6,25652	15,76	23,6102	3,76833	4,41
14,6713	6,03797	8,69	23,8936	3,72427	12,9
14,93	5,9339	10,83	24,4017	3,64786	12,84
15,2689	5,80297	3,81	25,3118	3,51872	5,14
16,4498	5,38894	14,64	25,55	3,48647	5,79
17,269	5,13511	3,79	26,1539	3,40731	2,14
17,8509	4,969	38,94	26,6509	3,34489	6,63
19,089	4,64943	13,52	28,6269	3,11834	2,36
19,363	4,58424	11,11			

Exactitud - +/- 0,1° 2θ

FIG. 4B

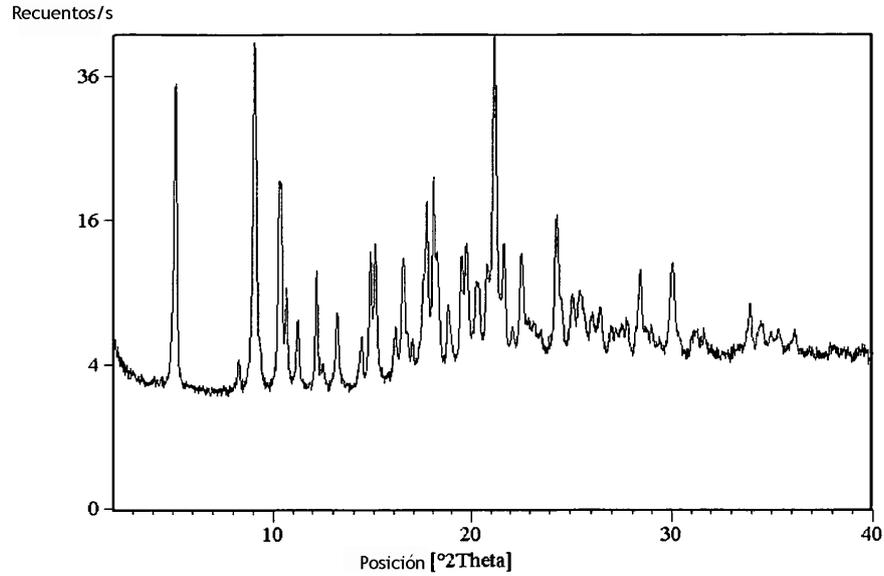


FIG. 5A (SAL DEL ÁCIDO MANDÉLICO)

XRPD de la sal del ácido mandélico del Ejemplo 79			XRPD de la sal del ácido mandélico del Ejemplo 79		
2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
5,1472	17,16896	82,35	19,7845	4,48752	23,07
8,3078	10,64308	4,02	20,231	4,38947	13,36
9,0958	9,72265	100	20,7878	4,27315	15,53
10,2997	8,5888	43,04	21,1786	4,19517	98,07
10,4217	8,48848	42,71	21,6432	4,10615	22,36
10,6849	8,27997	15,5	22,0976	4,02274	3,5
11,2539	7,86259	9,93	22,5339	3,94582	18,75
12,1939	7,25851	20,59	24,3326	3,65807	30,11
13,1727	6,72132	11,23	25,088	3,54962	10,15
14,3686	6,16447	7	25,4463	3,50043	10,77
14,812	5,98093	24,74	26,0294	3,42332	5,7
15,0598	5,88307	25,97	26,4733	3,36692	6,81
16,0857	5,51009	7,15	26,9757	3,30535	4,06
16,4839	5,37788	21,39	27,7609	3,21362	5,14
16,9482	5,23156	3,28	28,4138	3,14124	15,98
17,6773	5,01741	35,25	30,0483	2,97399	17,11
18,0478	4,91525	43,63	33,8863	2,64543	8,75
18,2801	4,8533	19,43	34,5222	2,59814	4,49
18,8177	4,71584	9,01	36,1464	2,48504	3,43
19,5288	4,54568	19,82			

Exactitud - +/- 0,1° 2 θ

FIG. 5B

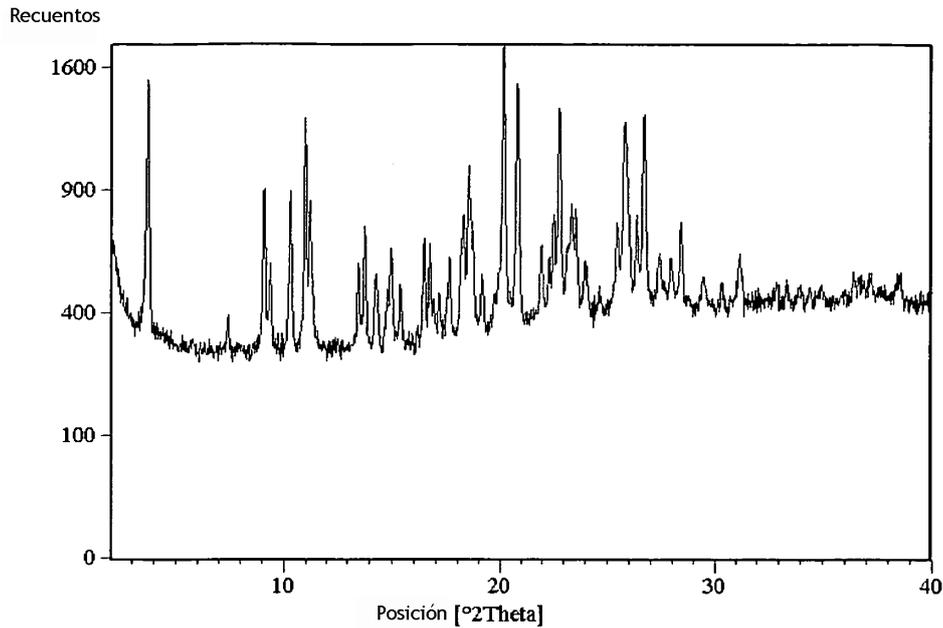


FIG. 6A (SAL DEL ÁCIDO FUMÁRICO)

XRPD de la sal del ácido fumárico del Ejemplo 80			XRPD de la sal del ácido fumárico del Ejemplo 80		
2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
3,7157	23,77979	85,21	19,1644	4,6313	11,9
7,424	11,90803	7,02	20,163	4,40412	100
9,102	9,71612	45,78	20,8172	4,26718	80,16
9,3738	9,43499	21,69	21,9414	4,05101	18,46
10,2967	8,5913	43,78	22,5111	3,94977	26,14
10,975	8,06179	72,65	22,7739	3,90478	67,34
11,1962	7,90301	40,65	23,3279	3,81329	30,59
13,4704	6,57342	20,7	23,5443	3,77873	24,66
13,7631	6,43426	32,21	23,9771	3,71148	11,39
14,2837	6,20091	17,35	25,4314	3,50245	24,21
14,9399	5,93001	23,83	25,7829	3,45549	60,28
15,3787	5,76179	13,93	26,3371	3,38403	25,4
16,4489	5,38924	26,02	26,6728	3,34219	62,3
16,7137	5,30444	23,84	27,3812	3,25732	12,4
17,1441	5,17223	8,56	27,9344	3,19405	12,42
17,621	5,03332	18,29	28,4154	3,14107	24,11
18,2853	4,85193	31,96	29,4614	3,03189	7,74
18,5334	4,78753	48,57	31,1867	2,86798	13,57

Exactitud - +/- 0,1° 2 θ

FIG. 6B

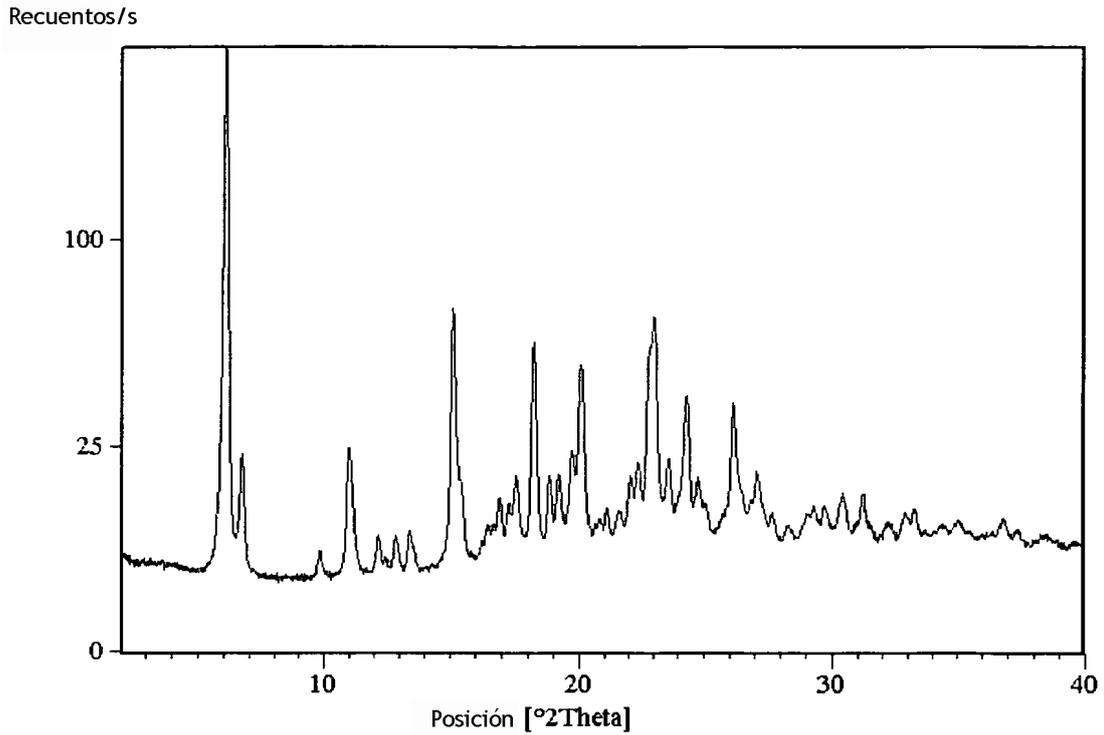


FIG. 7A (SAL DEL ÁCIDO DIMETANOSULFÓNICO - POLIMORFO A)

XRPD de la sal del ácido dimetano sulfónico del Ejemplo 81 (Polimorfo A)			XRPD de la sal del ácido dimetano sulfónico del Ejemplo 81 (Polimorfo A)		
2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
6,0786	14,54035	100	20,0707	4,42416	19,16
6,6961	13,20073	9,25	22,0066	4,03917	4,02
10,991	8,05011	9,91	22,3345	3,9806	5,84
12,131	7,29603	2,01	22,7703	3,9054	19,61
13,3765	6,61935	2,12	23,0254	3,8627	25,61
15,1162	5,86122	30,96	23,5954	3,77065	6,24
15,4675	5,7289	5,32	24,3304	3,6584	14,24
16,9466	5,23206	3,87	24,7877	3,59193	3,93
17,2331	5,14573	3,05	26,1279	3,41064	13,3
17,549	5,0538	5,61	27,081	3,29273	5,34
18,2229	4,86841	23,14	29,3297	3,0452	2,22
18,812	4,71726	4,83	30,4685	2,93393	3
19,1892	4,62538	5,23	31,225	2,86455	3,12
19,7243	4,50107	7,43			

Exactitud - +/- 0,1° 2 θ

FIG. 7B

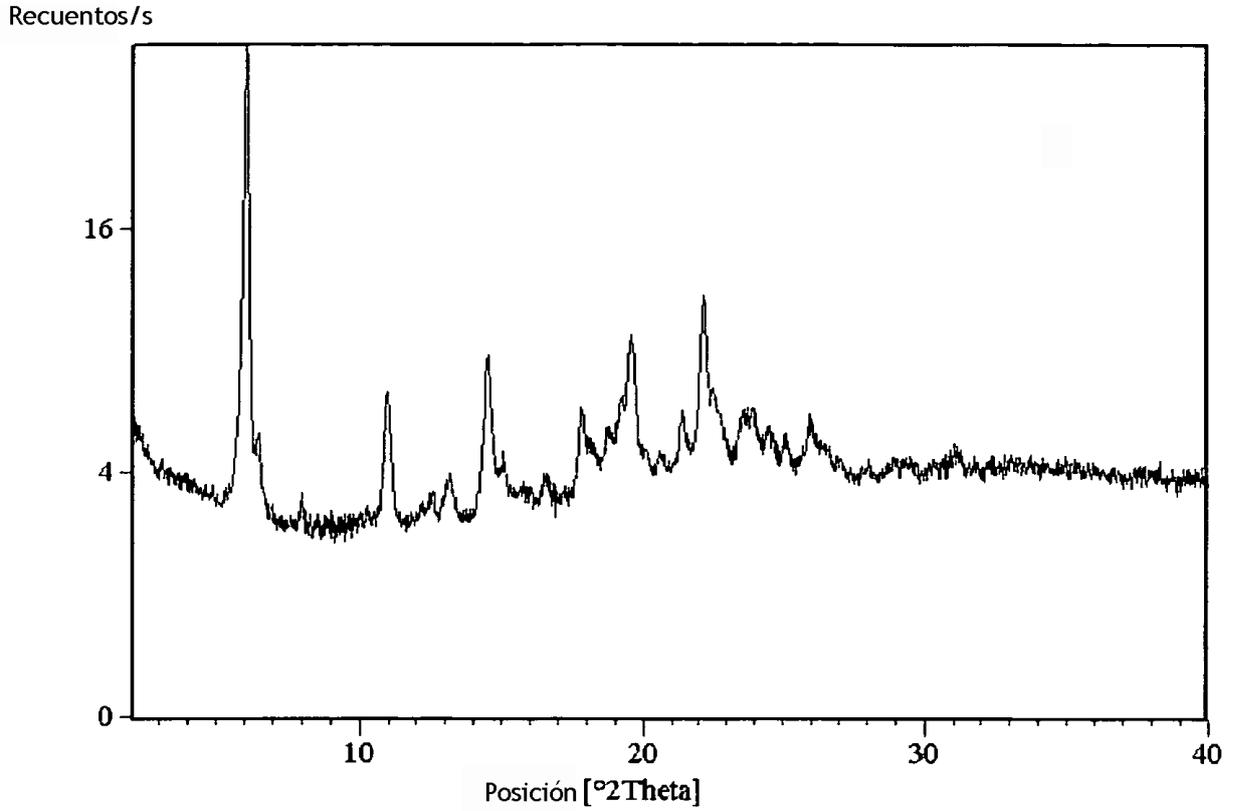


FIG. 7C (SAL DEL ÁCIDO DIMETANOSULFÓNICO - POLIMORFO B)

XRPD de la sal del ácido dimetano sulfónico del Ejemplo 81 (Polimorfo B)		
2 θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
6,0724	14,55513	100
6,4958	13,60735	9,48
7,9999	11,05193	3
10,9579	8,07434	16,28
13,1171	6,74968	3,74
14,4262	6,13997	19,86
16,5482	5,35713	2,46
17,7999	4,98312	10,33
19,54	4,54312	21,14
21,3672	4,15856	6,24
Exactitud - +/- 0,1° 2 θ		

FIG. 7D