

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 730**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2004 E 04782492 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1658076**

54 Título: **Imidazoquinolinas sustituidas con ariloxi y arilalquilenoxi**

30 Prioridad:

**27.08.2003 US 498270 P**

**18.06.2004 US 581254 P**

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

**07.06.2013**

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY**

**(100.0%)**

**3M CENTER P.O. BOX 33427**

**ST. PAUL, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**LINDSTROM, KYLE J.,;**

**MARTIN, HUGUES;**

**MERRILL, BRYON A.,;**

**RICE, MICHAEL J.,;**

**WURST, JOSHUA R.,;**

**HARALDSON, CHAD A.,;**

**KSHIRSAGAR, TUSHAR;**

**HEPPNER, PHILIP D.,;**

**NIWAS, SHRI;**

**GRIESGRABER, GEORGE W., y**

**RADMER, MATTHEW R.,**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 406 730 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Imidazoquinolinas sustituidas con ariloxi y arilalquilenoxi.

## Antecedentes

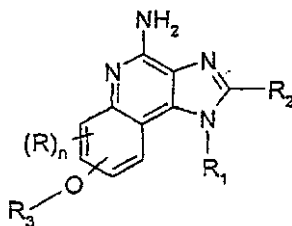
5 En los últimos años se ha realizado un importante esfuerzo para encontrar compuestos que modulen el sistema inmunitario. Como ejemplos de dichos compuestos, que han demostrado actividad inductora e inmunomoduladora de citocinas, que los hace útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluyen determinados compuestos de 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina, tetrahidroquinolin-4-amina, naftiridín-4-amina y tetrahidronaftiridín-4-amina, así como determinados compuestos análogos de tiazolo y oxazolo.

10 El documento WO 2005/032484 describe compuestos de imidazoquinolina sustituidos con alcoxi como inmunomoduladores para inducir o inhibir la biosíntesis de citocinas en animales. El documento WO 2004/058759 describe compuestos de imidazoquinolina como inmunomoduladores para inducir la biosíntesis de citocinas en animales. El documento WO 00/76519 describe compuestos de imidazoquinolina sustituidos con sulfonamida y sulfamida como inmunomoduladores para inducir la biosíntesis de citocinas en animales. El documento WO 02/46193 describe compuestos de imidazoquinolina sustituidos con éter heterocíclico como inmunomoduladores para inducir la biosíntesis de citocinas en animales. El documento WO 03/050121 describe compuestos de imidazoquinolina sustituidos con tioéter como inmunomoduladores para inducir la biosíntesis de citocinas en animales. El documento US 4.698.348 describe compuestos de 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina como broncodilatadores.

20 Pero a pesar de los importantes avances en el esfuerzo para encontrar compuestos inmunomoduladores aún existe una necesidad crítica, científica y médica, de compuestos adicionales que tengan una capacidad de modular aspectos de la respuesta inmunitaria, a través de la inducción o inhibición de la biosíntesis de citocinas u otros mecanismos.

## Resumen

Ahora se ha descubierto una nueva clase de compuestos útiles para modular la biosíntesis de citocina. En un aspecto, la presente invención proporciona dichos compuestos, que tienen la siguiente Fórmula II;



II

25 en la que:

$R_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30 -Z-Ar,  
 -Z-Ar-Y- $R_4$ ,  
 -Z-Ar-X-Y- $R_4$ ,  
 -Z-Ar- $R_5$  y  
 -Z-Ar-X- $R_5$ ;

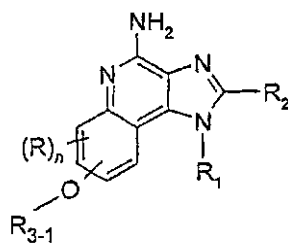
Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquenileno y alquinileno, en el que el alquileo, alquenileno y alquinileno están opcionalmente interrumpidos con -O-;

35 Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, pudiendo estar ambos sin sustituir o sustituidos con uno más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, metilendioxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

40 Ar' se selecciona entre el grupo que consiste en arileno y heteroarileno, pudiendo estar ambos sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino y dialquilamino;







III

en la que:

R<sub>3-1</sub> es -Z-Ar;

5 Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquileno, alquenileno y alquinileno, en el que el alquileno, alquenileno y alquinileno están opcionalmente interrumpidos con -O-;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo pudiendo estar ambos sin sustituir o pudiendo estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, metilendioxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterocicilalquilenilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

10

R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;

n es 0 o 1;

R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15
- R<sub>4</sub>,
  - X-R<sub>4</sub>,
  - X-Y-R<sub>4</sub>,
  - X-Y-X-Y-R<sub>4</sub> y
  - X-R<sub>5</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20
- R<sub>4</sub>,
  - X-R<sub>4</sub>,
  - X-Y-R<sub>4</sub> y
  - X-R<sub>5</sub>;

25 X' se selecciona entre el grupo que consiste en alquileno, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterocicileno, en el que los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con un grupo arileno, heteroarileno o heterocicileno;

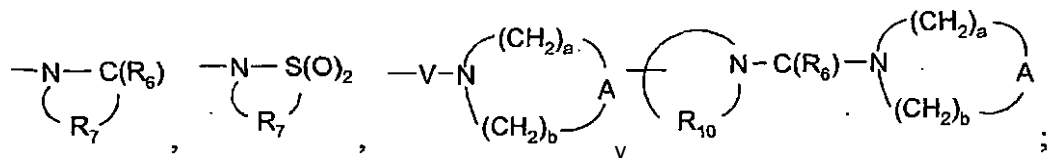
cada Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 30
- S(O)<sub>0-2</sub>-,
  - S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-,
  - C(R<sub>6</sub>)-,
  - C(R<sub>6</sub>)-O-,
  - O-C(R<sub>6</sub>)-,
  - O-C(O)-O-,
  - N(R<sub>8</sub>)-Q-,
  - 35 -C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,
  - O-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,
  - C(R<sub>6</sub>)-N(OR<sub>9</sub>)-,



5 ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo;

cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



cada R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en =O y =S;

10 cada R<sub>7</sub> es independientemente alqueno C<sub>2-7</sub>;

cada R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilquilenilo y arilalquilenilo;

cada R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

cada R<sub>10</sub> es independientemente alqueno C<sub>3-8</sub>;

15 cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -CH<sub>2</sub>- y -N(R<sub>4</sub>)-;

cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, -C(R<sub>6</sub>)-, -C(R<sub>6</sub>)-C(R<sub>6</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-W-, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-, -C(R<sub>6</sub>)-O- y -C(R<sub>6</sub>)-N(OR<sub>9</sub>)-;

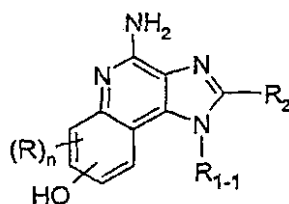
cada V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -C(R<sub>6</sub>)-, -O-C(R<sub>6</sub>)-, -N(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>6</sub>)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

20 cada W se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-; y

a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b sea ≤ 7; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, -O-R<sub>3-1</sub> esté en la posición 7 u 8; y R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n son como se han definido anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos intermedios de Fórmulas VII, IX y XI.

25 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (VII):



VII

en la que:

R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;

n es 0 ó 1;

30 R<sub>1-1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- R<sub>4-1</sub>,
- X'-R<sub>4-1</sub>,
- X'-Y'-R<sub>4</sub>,
- X'-Y'-X-Y-R<sub>4</sub> y
- 35 -X'-R<sub>5</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

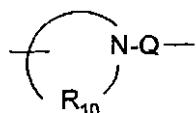
- 5  
 -R<sub>4</sub>,  
 -X-R<sub>4</sub>,  
 -X-Y-R<sub>4</sub> y  
 -X-R<sub>5</sub>;

cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en el que los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con arileno, heteroarileno o heterociclileno, o con uno o más grupos -O-;

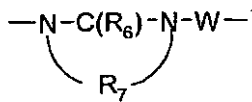
10  
 X' se selecciona entre el grupo que consiste en alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en el que los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con un grupo arileno, heteroarileno o heterociclileno;

cada Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

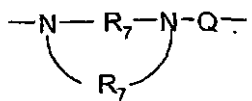
- 15  
 -S(O)<sub>0-2</sub>-,  
 -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-,  
 -C(R<sub>6</sub>)-,  
 -C(R<sub>6</sub>)-O-,  
 -O-C(R<sub>6</sub>)-,  
 -O-C(O)-O-,  
 -N(R<sub>8</sub>)-Q-,  
 20  
 -C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,  
 -O-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,  
 -C(R<sub>6</sub>)-N(OR<sub>9</sub>)-,



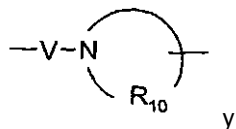
,



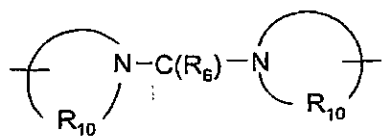
,



,



y



;

25  
 Y' se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 30  
 -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-,  
 -C(R<sub>6</sub>)-,  
 -C(R<sub>6</sub>)-O-,  
 -O-C(O)-O-,  
 -N(R<sub>8</sub>)-Q-,  
 -C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,  
 -O-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,  
 -C(R<sub>6</sub>)-N(OR<sub>9</sub>)-,  
 35



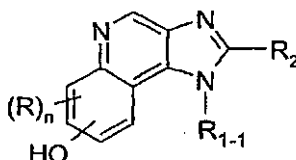


cada V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  $-C(R_6)-$ ,  $-O-C(R_6)-$ ,  $-N(R_8)-C(R_6)-$  y  $-S(O)_2-$ ;

cada W se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace,  $-C(O)-$  y  $-S(O)_2-$ ; y

- 5 a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que  $a + b \leq 7$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; con la condición de que cuando  $R_{1-1}$  sea hidrógeno o 2-metilpropilo,  $R_2$  sea distinto de hidrógeno y con la condición adicional de que cuando  $R_{1-1}$  sea 2-metilpropenilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo,  $R_2$  sea distinto de metilo, etoximetilo e hidroximetilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (IX):



IX

- 10 en la que:

R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;

n es 0 o 1;

$R_{1-1}$  se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15  $-R_{4-1}$ ,  
 $-X'-R_{4-1}$ ,  
 $-X'-Y'-R_4$ ,  
 $-X'-Y'-X-Y-R_4$  y  
 $-X'-R_5$ ;

$R_2$  se selecciona entre el grupo que consiste en:

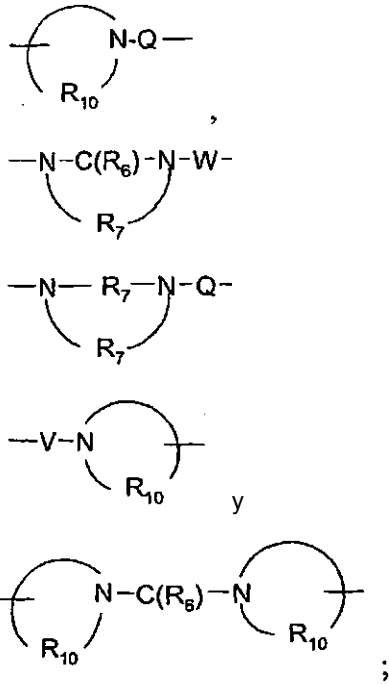
- 20  $-R_4$ ,  
 $-X-R_4$ ,  
 $-X-Y-R_4$  y  
 $-X-R_5$ ;

- 25 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en el que los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con arileno, heteroarileno o heterociclileno, o con uno o más grupos  $-O-$ ;

X' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en el que los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con un grupo arileno, heteroarileno o heterociclileno;

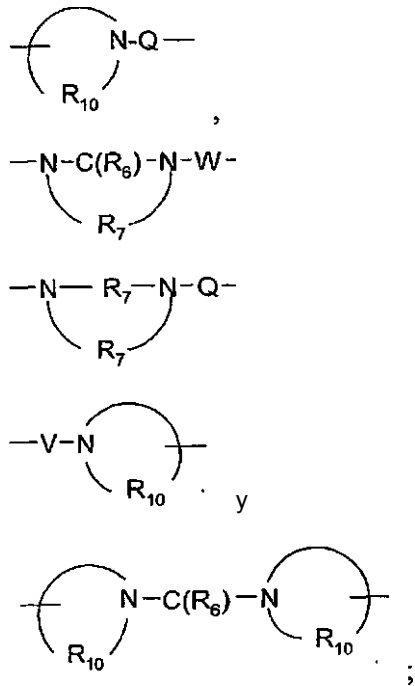
- 30 cada Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 35  $-S(O)_{0-2}-$ ,  
 $-S(O)_2-N(R_8)-$ ,  
 $-C(R_6)-$ ,  
 $-C(R_6)-O-$ ,  
 $-O-C(R_6)-$ ,  
 $-O-C(O)-O-$ ,  
 $-N(R_8)-Q-$ ,  
 $-C(R_6)-N(R_8)-$ ,  
 $-O-C(R_6)-N(R_8)-$ ,  
40  $-C(R_6)-N(OR_9)-$ ,



Y' se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5
- S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-,
  - C(R<sub>6</sub>)-,
  - C(R<sub>6</sub>)-O-,
  - O-C(O)-O-,
  - N(R<sub>8</sub>)-Q-,
  - C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,
  - 10 -O-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,
  - C(R<sub>6</sub>)-N(OR<sub>9</sub>)-,

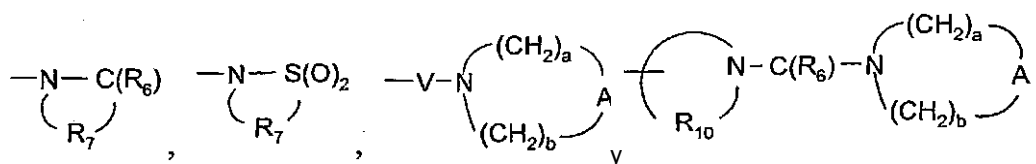


15 cada R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo,

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

10  $R_{4-1}$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;

15 cada  $R_5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



cada  $R_6$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en =O y =S;

cada  $R_7$  es independientemente alquilenilo  $C_{2-7}$ ;

20 cada  $R_8$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilquilenilo y arilalquilenilo;

cada  $R_9$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

cada  $R_{10}$  es independientemente alquilenilo  $C_{3-8}$ ;

cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -CH<sub>2</sub>- y -N(R<sub>4</sub>)-;

25 cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, -C(R<sub>6</sub>)-, -C(R<sub>6</sub>)-C(R<sub>6</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-W-, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-, -C(R<sub>6</sub>)-O- y -C(R<sub>6</sub>)-N(OR<sub>9</sub>)-;

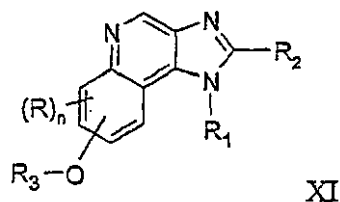
cada V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -C(R<sub>6</sub>)-, -O-C(R<sub>6</sub>)-, -N(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>6</sub>)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

cada W se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-; y

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

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (XI):



en la que:

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n son como se han definido anteriormente; y -O-R<sub>3</sub> está en la posición 7 u 8.

35 R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- Z-Ar,
- Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub>,
- Z-Ar'-X-Y-R<sub>4</sub>,

-Z-Ar'-R<sub>5</sub> y  
-Z-Ar'-X-R<sub>5</sub>;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquenileno y alquinileno en el que alquileo, alquenileno y alquinileno están opcionalmente interrumpidos con -O-;

5 Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, pudiendo estar ambos sin sustituir o pudiendo estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, metilendioxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterocicilalquilenilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

10 Ar' se selecciona entre el grupo que consiste en arileno y heteroarileno, pudiendo estar ambos sin sustituir o pudiendo estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterocicilalquilenilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

15 R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;

n es 0 o 1;

R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

20 -R<sub>4</sub>,  
-X-R<sub>4</sub>,  
-X-Y-R<sub>4</sub>,  
-X-Y-X-Y-R<sub>4</sub> y  
-X-R<sub>5</sub>;

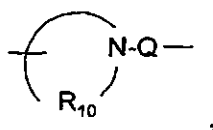
R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

25 -R<sub>4</sub>,  
-X-R<sub>4</sub>,  
-X-Y-R<sub>4</sub> y  
-X-R<sub>5</sub>;

30 cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterocicileno, en el que los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con arileno, heteroarileno o heterocicileno, o con uno o más grupos -O-;

cada Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

35 -S(O)<sub>0-2</sub>-,  
-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-,  
-C(R<sub>6</sub>)-,  
-C(R<sub>6</sub>)-O-,  
-O-C(R<sub>6</sub>)-,  
-O-C(O)-O-,  
-N(R<sub>8</sub>)-Q-,  
-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,  
40 -O-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-,  
-C(R<sub>6</sub>)-N(OR<sub>9</sub>)-,





hasta 10 átomos de carbono, hasta 8 átomos de carbono, hasta 6 átomos de carbono o hasta 4 átomos de carbono. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos y tienen preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexi, adamantilo y bornilo, norbornilo y norbornenilo sustituidos o sin sustituir.

5 A menos que se especifique otra cosa, "alquilenilo", "-alquilenilo-", "alquenileno", "-alquenileno-", "alquinileno" y "-alquinileno-" son las formas divalentes de los grupos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" definidos anteriormente. Los términos "alquilenilo", "alquenilenilo" y "alquinilenilo" se usan cuando "alquilenilo", "alquenileno" y "alquinileno", respectivamente, están sustituidos. Por ejemplo, un grupo arilalquilenilo comprende un resto "alquilenilo" al que está unido un grupo arilo.

10 El término "haloalquilo" incluye grupos que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, incluyendo grupos perfluorados. Esto también es cierto para otros grupos que incluyen el prefijo "halo-". Son ejemplos de grupos haloalquilo adecuados, clorometilo, trifluorometilo y similares.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo e indenilo.

15 El término "heteroátomo" se refiere a los átomos O, S o N.

El término "heteroarilo" incluye anillos o sistemas de anillos aromáticos que contienen al menos 4 heteroátomo en el anillo (por ejemplo, O, S, N). Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, tienilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, benzoimidazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, pirazinilo, 1-oxidopiridilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, etc.

20

El término "heterociclilo" incluye anillos o sistemas de anillos no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, O, S, N) e incluye todos los derivados totalmente saturados o parcialmente insaturados de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente. Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidropiranilo, quinuclidinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo y similares.

25

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

30

Cuando un grupo (o sustituyente o variable) está presente más de una vez en cualquier Fórmula descrita en la presente memoria, cada grupo (o sustituyente o variable) se selecciona independientemente, tanto si se indica explícitamente lo contrario como ni no. Por ejemplo, para la fórmula  $-N(R_8)-C(R_6)-N(R_8)-$  cada grupo  $R_8$  se selecciona independientemente. En otro ejemplo, cuando un grupo  $R_2$  y un grupo  $R_3$  contienen ambos un grupo  $R_4$ , cada grupo  $R_4$  se selecciona independientemente. En un ejemplo adicional, cuando más de un grupo Y está presente (es decir,  $R_2$  y  $R_3$  contienen ambos un grupo Y) y cada grupo Y contiene uno o más grupos  $R_8$ , entonces, cada grupo Y se selecciona independientemente y cada  $R_8$  se selecciona independientemente.

35

La invención incluye los compuestos descritos en la presente memoria y sales de los mismos en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluyendo isómeros, tales como diastereómeros y enantiómeros, solvatos, polimorfos y similares. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la invención incluye específicamente cada uno de los enantiómeros de los compuestos, así como mezclas racémicas de los enantiómeros.

40

Para cualquiera de los compuestos presentados en la presente memoria, cada una de las siguientes variables (por ejemplo, R, R', R'',  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , n, A, X, Z, etc.), en cualquiera de sus realizaciones, puede combinarse con una cualquiera o más de las otras variables en cualquiera de sus realizaciones, como se entendería por un experto en la materia. Cada una de las combinaciones de variables resultantes es una realización de la presente invención.

45

En algunas realizaciones,  $R_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-Z-Ar$ ,  $-Z-Ar'-Y-R_4$ ,  $-Z-Ar'-X-Y-R_4$ ,  $-Z-Ar'-R_5$  y  $-Z-Ar'-X-R_5$ . En algunas realizaciones,  $R_3$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-Z-Ar$ ,  $-Z-Ar'-X-Y-R_4$  y  $-Z-Ar'-Y-R_4$ . En algunas realizaciones,  $R_3$  o  $R_{3-1}$  es  $-Z-Ar$ . En algunas realizaciones, Ar es fenilo o heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, halógeno, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi y tienilo. En determinadas de estas realizaciones, se selecciona heteroarilo entre el grupo que consiste en benzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridinilo, pirrolilo, tiazolilo y tienilo. En algunas de estas realizaciones, Z es un enlace, alquilenilo o alquilenilo interrumpido con  $-O-$ . En determinadas de estas realizaciones, Z es alquilenilo  $C_{1-3}$ . En determinadas de estas realizaciones, Z es un enlace.

50

55

En algunas realizaciones,  $R_3$  o  $R_{3-1}$  es bencilo, piridin-3-ilmetilo, 4-clorobencilo, 4- fluorobencilo o 3-piridin-3-ilpropilo.

En algunas realizaciones,  $R_3$  es  $-Z-Ar'-Y-R_4$  o  $-Z-Ar'-X-Y-R_4$ . En determinadas de estas realizaciones, X es alquileo  $C_{1-2}$ ; Y es  $-N(R_8)-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(R_6)-$  o  $-C(R_6)-O-$ ; y  $R_4$  es alquilo o fenilo. En determinadas de estas realizaciones, X es alquileo  $C_{1-2}$ ; Y es  $-NH-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(O)-$  o  $-C(O)-O-$ ; y  $R_4$  es alquilo  $C_{1-4}$  o fenilo. En algunas de estas realizaciones, Z es un enlace, alquileo o alquileo interrumpido con  $-O-$ . En determinadas de estas realizaciones, Z es alquileo  $C_{1-3}$ . En determinadas de estas realizaciones, Z es un enlace.

En algunas realizaciones,  $R_3$  es  $-Z-Ar'-Y-R_4$ . En determinadas de estas realizaciones, Y se selecciona entre el grupo que consiste en  $-S(O)_2-$  y  $-C(O)O-$ , y  $R_4$  es alquilo  $C_{1-4}$ , por ejemplo, metilo. En determinadas de estas realizaciones,  $Ar'$  es fenileno que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, nitro, ciano, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo y trifluorometoxi.

En algunas realizaciones, cada R, R', y R'' es independientemente un sustituyente no interferente. Para ciertas realizaciones, cada R y R'' se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y sustituyentes no interferentes. En la presente memoria, "no interferente" significa que no se destruye la actividad inmunomoduladora (por ejemplo, la capacidad para inducir la biosíntesis de una o más citocinas o para inhibir la biosíntesis de una o más citocinas) del compuesto.

En algunas realizaciones, R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo.

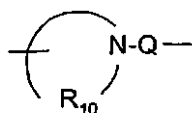
En algunas realizaciones, n es 0.

En algunas realizaciones, n es 0 o 1.

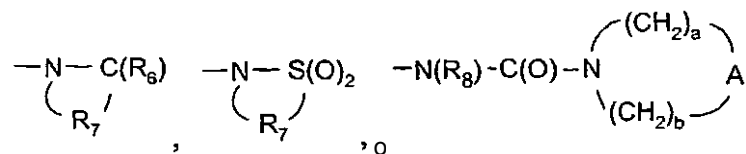
En algunas realizaciones, R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y un sustituyente no interferente.

En algunas realizaciones, R' se selecciona entre el grupo que consiste en  $-R_4$ ,  $-X-R_4$ ,  $-X-Y-R_4$ ,  $-X-Y-X-Y-R_4$  y  $-X-R_5$ .

En algunas realizaciones, R' se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilsulfonilalquilenilo, heterociclicialquilenilo, en el que heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo,  $-X-Y-R_4$  y  $-X-R_5$ ; en el que X es alquileo, Y es  $-N(R_8)-C(O)-$ ,  $-N(R_8)-S(O)_2-$ ,  $-N(R_8)-C(R_6)-N(R_8)-$  o



;  $R_4$  es alquilo, arilo, arilalquilenilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno o dialquilamino; y  $R_5$  es



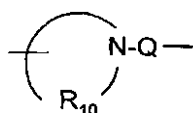
En algunas realizaciones, R' se selecciona entre el grupo que consiste en 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-metilpropilo, propilo, 2,3-dihidroxi-2-propilo, 4-[(metilsulfonil)amino]butilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo, 2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo, 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)butilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilmetilo y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

En algunas realizaciones R' se selecciona entre el grupo que consiste en propilo, 2,3-dihidroxi-2-propilo, 4-[(metilsulfonil)amino]butilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo, 2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo, 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)butilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilmetilo y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

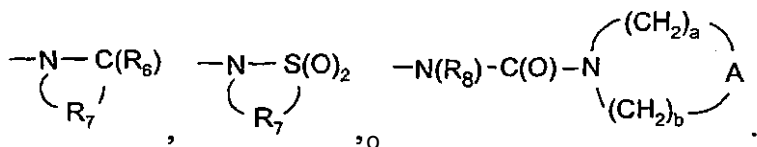
En algunas realizaciones,  $R_1$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-R_4$ ,  $-X-R_4$ ,  $-X-Y-R_4$ ,  $-X-Y-X-Y-R_4$  y  $-X-R_5$ .

En algunas realizaciones,  $R_1$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilsulfonilalquilenilo, heterociclicialquilenilo, en el que heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo,  $-X-Y-R_4$  y  $-X-R_5$ ; en el que X es alquileo, Y es  $-N(R_8)-C(O)-$ ,  $-N(R_8)-S(O)_2-$ ,  $-N(R_8)-C(R_6)-N(R_8)-$  o





; R<sub>4</sub> es alquilo, arilo, arilalquilenilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno o dialquilamino; y R<sub>5</sub> es

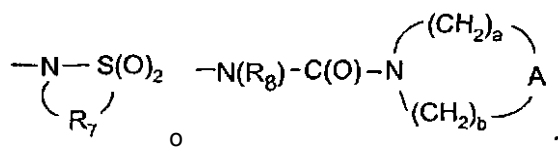


5 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-metilpropilo, propilo, 2,3-dihidroxi-2-metilpropilo, 4-[(metilsulfonyl)amino]butilo, 2-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]propilo, 2-[(ciclohexilcarbonyl)amino]-2-metilpropilo, 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)butilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

10 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en propilo, 2,3-dihidroxi-2-metilpropilo, 4-[(metilsulfonyl)amino]butilo, 2-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]propilo, 2-[(ciclohexilcarbonyl)amino]-2-metilpropilo, 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)butilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1-1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en -R<sub>4-1</sub>, -X'-R<sub>4-1</sub>, -X'-Y'-R<sub>4</sub>, -X'-Y'-X-Y-R<sub>4</sub> y -X-R<sub>5</sub>;

15 En algunas realizaciones, R<sub>1-1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilenilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, heterociclicilalquilenilo, en el que heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, -X'-Y'-R<sub>4</sub> y -X-R<sub>5</sub>. En determinadas de estas realizaciones, X' es alquilenilo; Y' es -N(R<sub>8</sub>)-Q-; Q es -C(R<sub>6</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-W-; R<sub>4</sub> es alquilo, arilo, arilalquilenilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno o dialquilamino; y R<sub>5</sub> es



20 En algunas realizaciones, R<sub>1-1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-metilpropilo, propilo, 2,3-dihidroxi-2-metilpropilo, 4-[(metilsulfonyl)amino]butilo, 2-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]propilo, 2-[(ciclohexilcarbonyl)amino]-2-metilpropilo, 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)butilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

25 En algunas realizaciones R<sub>1-1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en propilo, 2,3-dihidroxi-2-metilpropilo, 4-[(metilsulfonyl)amino]butilo, 2-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]propilo, 2-[(ciclohexilcarbonyl)amino]-2-metilpropilo, 4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)butilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

En algunas realizaciones, R'' es hidrógeno o un sustituyente no interferente.

En algunas realizaciones, R'' se selecciona entre el grupo que consiste en -R<sub>4</sub>, -X-R<sub>4</sub>, -X-Y-R<sub>4</sub> y -X-R<sub>5</sub>.

30 En algunas realizaciones, R'' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcóxialquilenilo y -X-N(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-R<sub>4</sub>. En determinadas de estas realizaciones, X es alquilenilo C<sub>1-4</sub>, y R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas de estas realizaciones X es alquilenilo C<sub>1-2</sub>.

35 En algunas realizaciones, R'' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo y metilaminocarbonilaminometilo. En algunas de estas realizaciones, R'' se selecciona entre el grupo que consiste en etilo, propilo, etoximetilo, 2-metoxietilo y metoximetilo. En algunas de estas realizaciones, R'' se selecciona entre el grupo que consiste en etilo, propilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en -R<sub>4</sub>, -X-R<sub>4</sub>, -X-Y-R<sub>4</sub> y -X-R<sub>5</sub>.

En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcóxialquilenilo y -X-N(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-R<sub>4</sub>. En determinadas de estas realizaciones, X es alquilenilo C<sub>1-4</sub> y R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>. En algunas de estas realizaciones, X es alquilenilo C<sub>1-2</sub>.

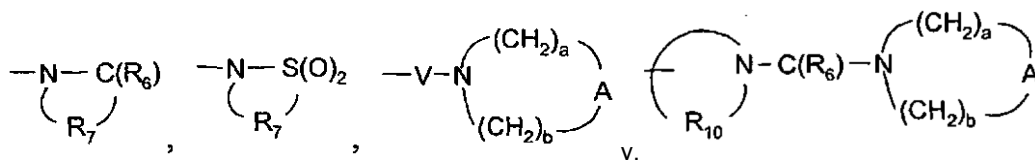
40

En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo y metilaminocarbonilaminometilo. En algunas de estas realizaciones, R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en etilo, propilo, etoximetilo, 2-metoxietilo y metoximetilo. En algunas de estas realizaciones, R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en etilo, propilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

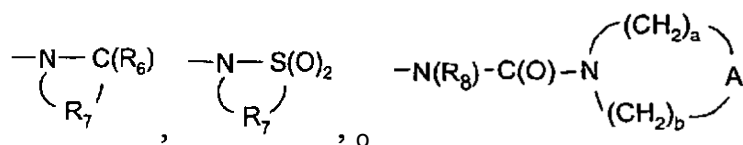
- 5 En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo, en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalqueno, ariloxialqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, heteroariloxialqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalqueno, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalqueno, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alqueno y, en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo, arilo, arilalqueno o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno o dialquilamino. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo o fenilo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

- 20 En algunas realizaciones, R<sub>4-1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo, en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalqueno, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalqueno, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alqueno y, en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo. En algunas realizaciones, R<sub>4-1</sub> es alquilo, arilo, arilalqueno o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno o dialquilamino. En algunas realizaciones, R<sub>4-1</sub> es alquilo o fenilo. En algunas realizaciones, R<sub>4-1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo. En algunas realizaciones, R<sub>4-1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

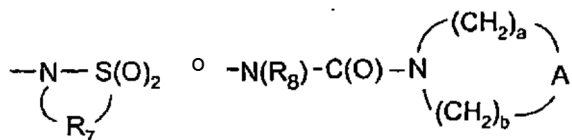
En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:



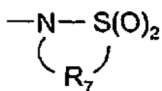
- 30 En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es



En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es



- 35 En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es



En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en =O y =S. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es =O. En algunas realizaciones, R<sub>6</sub> es =S.

En algunas realizaciones,  $R_7$  es alquileo  $C_{2-7}$ . En algunas realizaciones,  $R_7$  es alquileo  $C_{3-4}$ . En algunas realizaciones,  $R_7$  es propileno.

En algunas realizaciones,  $R_8$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilenilo y arilalquilenilo. En algunas realizaciones,  $R_8$  es hidrógeno o alquilo. En algunas realizaciones,  $R_8$  es hidrógeno.

5 En algunas realizaciones,  $R_9$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

En algunas realizaciones,  $R_{10}$  es independientemente alquileo  $C_{3-8}$ .

10 En algunas realizaciones, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo pudiendo estar ambos sin sustituir o pudiendo estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alcoxi, metilendioxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino y dialquilamino. En algunas realizaciones, Ar es fenilo o heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, halógeno, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi y tienilo. En determinadas de estas realizaciones, heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo oxadiazolilo, pirazinilo, piridinilo, pirrolilo, tiazolilo y tienilo. En algunas realizaciones, Ar es fenilo.

20 En algunas realizaciones, Ar' se selecciona entre el grupo que consiste en arileno y heteroarileno, pudiendo estar ambos sin sustituir o pudiendo estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterociclilalquilenilo, amino, alquilamino y dialquilamino. En algunas realizaciones, Ar' es fenileno que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, nitro, ciano, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo y trifluorometoxi.

25 En algunas realizaciones, A se selecciona entre el grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_{0-2}-$ ,  $-CH_2-$  y  $-N(R_4)-$ . En algunas realizaciones, A es  $-O-$ .

En algunas realizaciones, Q se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace,  $-C(R_6)-$ ,  $-C(R_6)-C(R_6)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(R_6)-N(R_8)-W-$ ,  $-S(O)_2-N(R_8)-$ ,  $-C(R_6)-O-$  y  $-C(R_6)-N(OR_9)-$ . En algunas realizaciones, Q es  $-C(R_6)-$ ,  $-S(O)_2-$  o  $-C(R_6)-N(R_8)-W-$ . En algunas realizaciones, Q es  $-S(O)_2-$ . En algunas realizaciones, Q es  $-C(R_6)-N(R_8)-W-$ .

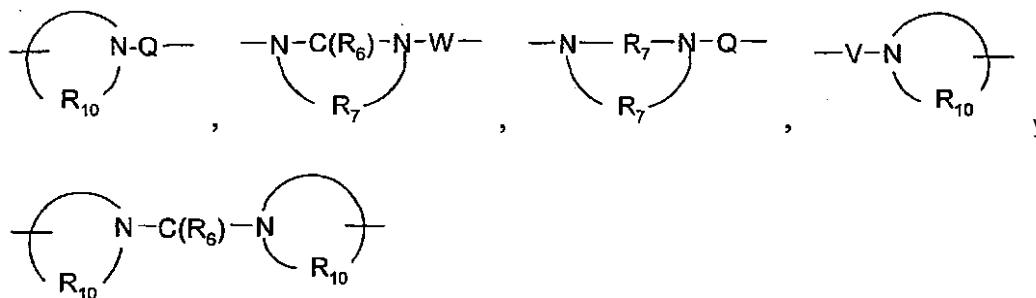
En algunas realizaciones, V se selecciona entre el grupo que consiste en  $-C(R_6)-$ ,  $-O-C(R_6)-$ ,  $-N(R_8)-C(R_6)-$  y  $-S(O)_2-$ .

30 En algunas realizaciones, W se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace,  $-C(O)-$  y  $-S(O)_2-$ . En algunas realizaciones, W es un enlace.

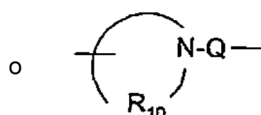
35 En algunas realizaciones, X se selecciona entre el grupo que consiste en alquileo, alquilenilo, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en el que los grupos alquileo, alquilenilo y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con arileno, heteroarileno o heterociclileno, o con uno o más grupos  $-O-$ . En algunas realizaciones, X es alquileo. En algunas realizaciones, X es alquileo  $C_{1-4}$ . En algunas realizaciones, X es alquileo  $C_{1-2}$ .

En algunas realizaciones, X' se selecciona entre el grupo que consiste en alquileo, alquilenilo, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en el que los grupos alquileo, alquilenilo y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con un grupo arileno, heteroarileno o heterociclileno. En algunas realizaciones, X' es alquileo. En algunas realizaciones, X' es alquileo  $C_{1-4}$ . En algunas realizaciones, X' es alquileo  $C_{1-2}$ .

40 En algunas realizaciones, Y se selecciona entre el grupo que consiste en  $-S(O)_{0-2}-$ ,  $-S(O)_2-N(R_8)-$ ,  $-C(R_6)-$ ,  $-C(R_6)-O-$ ,  $-O-C(R_6)-$ ,  $-O-C(O)-O-$ ,  $-N(R_8)-Q-$ ,  $-C(R_6)-N(R_8)-$ ,  $-O-C(R_6)-N(R_8)-$ ,  $-C(R_6)-N(OR_9)-$ ,

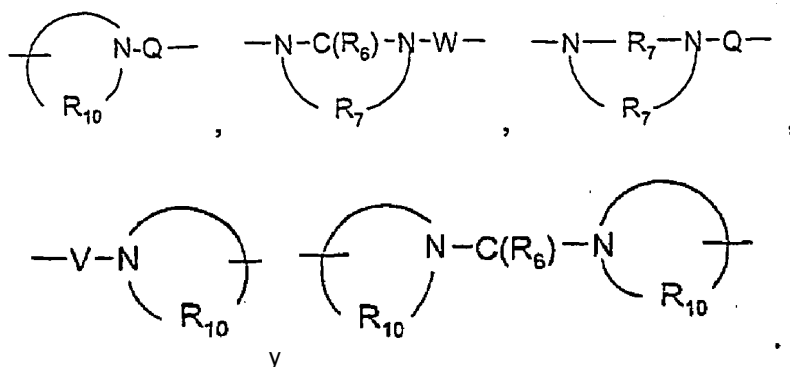


En algunas realizaciones, Y es  $-N(R_8)-C(O)-$ ,  $-N(R_8)-S(O)_2-$ ,  $-N(R_8)-C(R_6)-N(R_8)-$



En algunas realizaciones, Y es  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-C}(\text{O})-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-S}(\text{O})_2-$  o  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-C}(\text{R}_6)\text{-N}(\text{R}_8)-$ . En algunas realizaciones, Y es  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}_6)-$  o  $-\text{C}(\text{R}_6)\text{-O}-$ . En algunas realizaciones, Y es  $-\text{NH-S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-$ . En algunas realizaciones, Y es  $-\text{S}(\text{O})_2-$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ .

- 5 En algunas realizaciones, Y' se selecciona entre el grupo que consiste en  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-N}(\text{R}_8)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}_6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}_6)\text{-O}-$ ,  $-\text{O-C}(\text{O})\text{-O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-Q}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}_6)\text{-N}(\text{R}_8)-$ ,  $-\text{O-C}(\text{R}_6)\text{-N}(\text{R}_8)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}_6)\text{-N}(\text{OR}_9)-$ ,



- 10 En algunas realizaciones, Y' es  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-C}(\text{R}_6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-S}(\text{O})_2-$  o  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-C}(\text{R}_6)\text{-N}(\text{R}_8)\text{-W}-$ . En algunas realizaciones, Y' es  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-C}(\text{O})-$ . En algunas realizaciones, Y' es  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-S}(\text{O})_2-$ . En algunas realizaciones, Y' es  $-\text{N}(\text{R}_8)\text{-C}(\text{R}_6)\text{-N}(\text{R}_8)-$ .

En algunas realizaciones, Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquileno, alquenileno y alquinileno, en el que alquileno, alquenileno y alquinileno están opcionalmente interrumpidos con  $-\text{O}-$ . En algunas realizaciones, Z es un enlace, alquileno o alquileno interrumpido con  $-\text{O}-$ . En ciertas realizaciones Z es alquileno  $\text{C}_{1-3}$ . En ciertas realizaciones Z es un enlace.

- 15 En algunas realizaciones, a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que  $a + b$  sea  $\leq 7$ . En algunas realizaciones, cada a y b son el número entero 2.

En las Fórmulas II, III y XI,  $\text{R}_3\text{-O}-$  o  $\text{R}_{3-1}\text{-O}-$  está en la posición 7 o 8. En algunas realizaciones  $\text{R}_3\text{-O}-$  o  $\text{R}_{3-1}\text{-O}-$  está en la posición 7. En algunas realizaciones  $\text{R}_3\text{-O}-$  o  $\text{R}_{3-1}\text{-O}-$  está en la posición 8.

- 20 En algunas realizaciones de las Fórmulas VII y IX,  $\text{HO}-$  está en la posición 7 u 8. En algunas realizaciones,  $\text{HO}-$  está en la posición 7. En algunas realizaciones,  $\text{HO}-$  está en la posición 8.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención inducen la biosíntesis de una o más citocinas (por ejemplo,  $\text{IFN-}\alpha$  y/o  $\text{TNF-}\alpha$ ). Los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, los compuestos de Fórmulas II, III y VII, así como cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en la presente memoria.

- 25 En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmulas II, III o las realizaciones de los mismos descritas en la presente memoria inhiben la biosíntesis de una o más citocinas (por ejemplo, de  $\text{TNF-}\alpha$ ).

### Preparación de los compuestos

- 30 Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción I, en el que R,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y n son como se han definido anteriormente. En la etapa (1) del Esquema de reacción I, se trata una benciloxianilina de Fórmula XV con el producto de condensación generado a partir de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) y ortoformiato de trietilo para proporcionar una imina de Fórmula XVI. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de una solución de una benciloxianilina de Fórmula XV a una mezcla calentada de ácido de Meldrum y ortoformiato de trietilo, y el calentamiento de la reacción a una temperatura elevada tal como  $45^\circ\text{C}$ . El producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

- 35 En la etapa (2) del Esquema de reacción I, se somete una imina de la Fórmula XVI a termólisis y ciclación para proporcionar un benciloxiquinolin-4-ol de Fórmula XVII. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio tal como el fluido de transferencia de calor DOWTHERM A a una temperatura entre  $200$  y  $250^\circ\text{C}$ . El producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

En la etapa (3) del Esquema de reacción I, se nitra el benciloxiquinolin-4-ol de Fórmula XVII en condiciones de nitración convencionales para proporcionar un benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol de Fórmula XVIII. La reacción se lleva a

cabo convenientemente mediante la adición de ácido nítrico al benciloxiquinolin-4-ol de Fórmula XVII en un disolvente adecuado tal como ácido propiónico y el calentamiento de la mezcla a una temperatura elevada tal como 125 °C. El producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

5 En la etapa (4) del Esquema de reacción I, se clora un benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol de Fórmula XVIII usando la química de la cloración convencional para proporcionar una benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina de Fórmula XIX. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante el tratamiento del benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol de Fórmula XVIII con oxocloruro de fósforo en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF). La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada tal como 100 °C y el producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

10 En la etapa (5) del Esquema de reacción I, se trata una benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina de Fórmula XIX con una amina de Fórmula  $R_1-NH_2$  para proporcionar una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX. Hay varias aminas de Fórmula  $R_1-NH_2$  disponibles comercialmente, mientras que otras se pueden preparar mediante métodos sintéticos conocidos. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de la amina de Fórmula  $R_1-NH_2$  a una solución de la benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina de Fórmula XIX en un disolvente adecuado tal como diclorometano o metanol, en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada tal como, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del disolvente. El producto de reacción se puede aislar mediante métodos convencionales.

20 En la etapa (6) del Esquema de reacción I, se reduce una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX para proporcionar una benciloxiquinolin-3,4-diamina de Fórmula XXI. La reacción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación con el uso de un catalizador de hidrogenación heterogéneo tal como paladio sobre carbono. La hidrogenación se lleva a cabo convenientemente en un aparato Parr en un disolvente adecuado tal como tolueno, metanol o acetonitrilo. La reacción se realiza a temperatura ambiente o a una temperatura elevada tal como 55 °C y el producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

25 Como alternativa, la reducción en la etapa (6) se puede realizar usando boruro de níquel, preparado *in situ* a partir de borohidruro sódico y cloruro de níquel (II). La reducción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de una solución de una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, tal como cloruro de diclorometano/metanol, a una mezcla de borohidruro sódico en exceso y cloruro de níquel (II) catalítico en metanol. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente. El producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

30 En la etapa (7) del Esquema de reacción I, se trata una benciloxiquinolin-3,4-diamina de Fórmula XXI con un equivalente de ácido carboxílico para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII. Los equivalentes de ácido carboxílico adecuados incluyen ortoésteres de Fórmula  $R_2C(O-alkil)_3$ , alcanos de 1,1-dialcoxilalquilo de Fórmula  $R_2C(O-alkil)_2(O-C(O)-alkil)$  y cloruros de ácido de Fórmula  $R_2C(O)Cl$ . La selección del equivalente de ácido carboxílico se determina mediante el sustituyente deseado en  $R_2$ . Por ejemplo, el ortoformiato de trietilo proporcionará un compuesto en el que  $R_2$  es hidrógeno, y el ortoalerato de trimetilo proporcionará un compuesto en el que  $R_2$  es un grupo butilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición del equivalente de ácido carboxílico a una benciloxiquinolin-3,4-diamina de Fórmula XXI en un disolvente adecuado tal como tolueno o xilenos. Opcionalmente, se puede añadir hidrocloreuro de piridina catalítico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura lo suficientemente elevada como para eliminar el alcohol o el agua formados durante la reacción. Convenientemente, se puede usar un purgador de Dean-Stark para recoger los compuestos volátiles.

45 Como alternativa, cuando se use un cloruro de ácido de Fórmula  $R_2C(O)Cl$  como el equivalente de ácido carboxílico, la etapa (7) se puede llevar a cabo en dos etapas. La parte (i) de la etapa (7) se lleva a cabo convenientemente mediante la adición del cloruro de ácido a una solución de una benciloxiquinolin-3,4-diamina de Fórmula XXI en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo para dar una amida. Opcionalmente, se puede añadir una amina terciaria tal como trietilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. El producto de amida se puede aislar y opcionalmente purificar mediante técnicas convencionales. La parte (ii) de la etapa (7) implica el calentamiento de la amida preparada en la parte (i) para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado tal como tolueno a una temperatura suficiente para eliminar el agua formada durante la reacción. En la parte (ii) de la etapa (7), la reacción de formación del anillo imidazo también se puede llevar a cabo en un disolvente tal como etanol o metanol, en presencia de una base tal como trietilamina o hidróxido sódico acuoso. La benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII se puede aislar mediante métodos convencionales.

50 En una realización, la presente invención proporciona un proceso que comprende las etapas de (1) proporcionar una 3-amido-4-aminoquinolina sustituida en la posición 5, 6, 7 o 8 con un grupo benciloxi y opcionalmente con un grupo R, en el que amido es  $-NH-C(O)-R_2$ , amino es  $-NH-R_1$ , y  $R$ ,  $R_1$  y  $R_2$  son como se definen anteriormente; (2) preparar una mezcla que comprende un alcohol y el compuesto proporcionado en la etapa (1); y (3) poner en contacto la mezcla de la etapa (2) con una base para proporcionar una 1-*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituida en la posición 1 con  $R_1$ , en la posición 2 con  $R_2$ ; y en la posición 5, 6, 7 o 8, con un grupo benciloxi y opcionalmente con un grupo R; en el que la base es hidróxido sódico acuoso o trietilamina. En ciertas realizaciones, el alcohol es metanol, etanol o una mezcla de los mismos. En ciertas realizaciones, la base es hidróxido sódico acuoso.

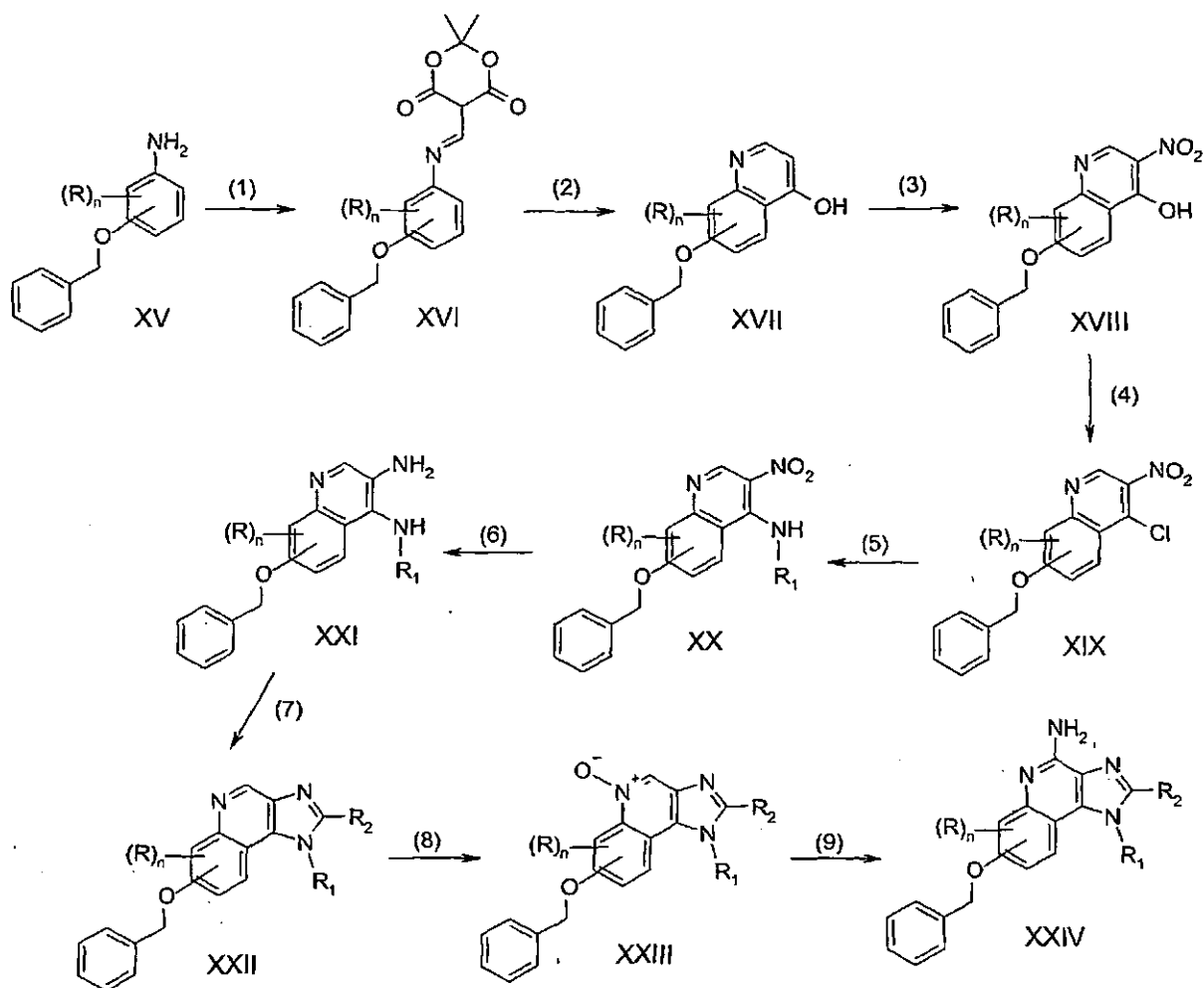
60

5 En la etapa (8) del Esquema de reacción I, se oxida una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII para proporcionar un benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5*N*-óxido de Fórmula XXIII con el uso de un agente oxidante convencional capaz de formar *N*-óxidos. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de ácido 3-cloroperoxibenzoico a una solución de un compuesto de Fórmula XXII en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente y el producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

10 En la etapa (9) del Esquema de reacción I, se amina un benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5*N*-óxido de Fórmula XXIII para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXIV, un subgénero de las Fórmulas I, II y III. La etapa (9) se puede llevar a cabo mediante la activación de un *N*-óxido de Fórmula XXIII convirtiéndolo en un éster y luego haciendo reaccionar el éster con un agente de aminación. Los agentes de activación adecuados incluyen cloruros de alquil- o arilsulfonilo tales como cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo. Los agentes de aminación adecuados incluyen amoníaco en forma de hidróxido de amonio, por ejemplo, y sales de amonio tales como carbonato de amonio, bicarbonato de amonio y fosfato de amonio. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de hidróxido de amonio a una solución del *N*-óxido de Fórmula XXIII en un disolvente adecuado tal como diclorometano o cloroformo, y luego la adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. La reacción se puede llevar a cabo mediante la adición de hidróxido de amonio y cloruro de *p*-toluenosulfonilo a la mezcla de reacción de la etapa (8) sin aislar el *N*-óxido de Fórmula XXIII. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

20 Como alternativa, la etapa (9) se puede llevar a cabo mediante la reacción de un benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5*N*-óxido de Fórmula XXIII con isocianato de tricloroacetilo seguido por la hidrólisis del producto intermedio resultante para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXIV. La reacción se lleva a cabo convenientemente en dos etapas mediante (i) la adición de isocianato de tricloroacetilo a una solución del *N*-óxido de Fórmula XXIII en un disolvente tal como diclorometano y agitando a temperatura ambiente para proporcionar una amida intermedia aislable. En la etapa (ii), se trata una solución del producto intermedio en metanol con una base tal como metóxido de sodio o hidróxido de amonio a temperatura ambiente. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

## Esquema de reacción I



En algunas realizaciones, los compuestos mostrados en el Esquema de reacción I se pueden elaborar adicionalmente mediante métodos sintéticos convencionales. Por ejemplo, se puede sustituir una amina de Fórmula  $R_1-NH_2$ , en la que  $R_1$  es  $R_4$ , con un grupo hidroxilo o un segundo grupo amino, que se puede funcionalizar más antes de la etapa (6) del Esquema de reacción I. Por ejemplo, se puede clorar una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX, en la que  $R_1$  es  $R_4$  que tiene un sustituyente hidroxilo, mediante agentes de cloración convencionales y posteriormente hacerla reaccionar con una sal de tioalcoxido para proporcionar una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX en la que  $R_1$  es  $-XY-R_4$ , en la que X y  $R_4$  son como se definen anteriormente e Y es  $-S-$ . La reacción de cloración se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de cloruro de tionilo a una solución de una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX, en la que  $R_1$  es  $R_4$  que tiene un sustituyente hidroxilo, en un disolvente tal como diclorometano y el calentamiento de la reacción a una temperatura elevada. El grupo tioéter se introduce convenientemente mediante la adición de sal de tioalcoxido, tal como tiometóxido de sodio, a una solución de una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX, en la que  $R_1$  es  $R_4$  que tiene un sustituyente cloro, en un disolvente tal como DMF. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. El grupo tioéter así introducido se puede oxidar a un grupo sulfona con agente oxidante en exceso en la etapa (8) del Esquema de reacción I para proporcionar un benciloxi-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5N-óxido de Fórmula XXIII, en la que  $R_1$  es  $-XY-R_4$ , en la que Y es  $-S(O)_2-$ .

Una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX, en la que  $R_1$  es  $R_4$  que tiene un sustituyente amino, también se puede funcionalizar antes de la etapa (6) del Esquema de reacción I mediante métodos convencionales. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX, en la que  $R_1$  es  $R_4$  que tiene un sustituyente amino, con un cloruro de sulfonilo de Fórmula  $R_4-S(O)_2Cl$  o un anhídrido sulfónico de Fórmula  $(R_4-S(O)_2)_2O$  para proporcionar un compuesto de Fórmula XX en la que  $R_1$  es  $-X-Y-R_4$ , en la que Y es  $-N(R_8)-S(O)_2-$ , en el que  $R_8$  se define como anteriormente. Hay numerosos cloruros de sulfonilo y anhídridos sulfónicos disponibles comercialmente, mientras que otros se pueden preparar fácilmente mediante métodos sintéticos conocidos. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente mediante la adición de anhídrido de sulfonilo a una solución de una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX, en la que  $R_1$  es  $R_4$  que tiene un sustituyente amino, y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano. La reacción se puede llevar a cabo a

temperatura ambiente. A continuación, se puede tratar el producto de acuerdo con las etapas (6)-(9) del Esquema de reacción I.

5 En algunas realizaciones, se introduce un procesamiento adicional en R<sub>1</sub> de acuerdo con el Esquema de reacción II, en el que R, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X, Q y n son como se definen anteriormente. En la etapa (1) del Esquema de reacción II, se trata una benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina de Fórmula XIX con una diamina protegida con Boc de Fórmula (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO-C(O)-NH-X-NH<sub>2</sub> para proporcionar una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XXV. Hay varias diaminas protegidas con Boc de Fórmula (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO-C(O)-NH-X-NH<sub>2</sub> disponibles comercialmente, mientras que otras se pueden preparar mediante métodos sintéticos conocidos. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de la diamina protegida con Boc de Fórmula (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO-C(O)-NH-X-NH<sub>2</sub> a una solución enfriada de la benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina de Fórmula XIX en un disolvente adecuado tal como diclorometano o agua en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada tal como, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del disolvente. El producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

15 En las etapas (2)-(5) del Esquema de reacción II, primero se reduce una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XXV para proporcionar una benciloxiquinolin-3,4-diamina de Fórmula XXVI, que se convierte en una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXVII mediante la reacción con un equivalente de ácido carboxílico. A continuación, se oxida la benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXVII para dar un benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-5*N*-óxido de Fórmula XXVIII, que se amina para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXIX, un subgénero de Fórmulas I, II y III. Las etapas (2), (3), 20 (4) y (5) del Esquema de reacción II se pueden llevar a cabo como se describe para las etapas (6), (7), (8) y (9), respectivamente, del Esquema de reacción I para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXIX como el producto formado tras la etapa (5). En la etapa (5), las condiciones preferidas para la aminación son la activación de un *N*-óxido de Fórmula XXVIII mediante la conversión en un éster y luego haciendo reaccionar el éster con un agente de aminación. La etapa (5) se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de hidróxido de amonio a una solución del *N*-óxido de Fórmula XXVIII en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dicloroetano y después la adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo y la agitación a temperatura ambiente. El producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

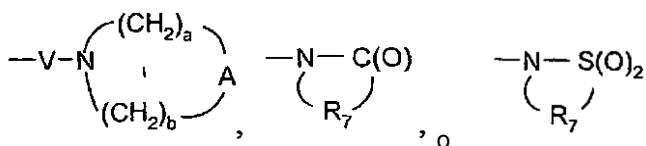
25 En la etapa (6) del Esquema de reacción II, se elimina el grupo protector Boc de una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXIX para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXX, que representa un subgénero de las Fórmulas I, II y III. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico en etanol a una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXIX. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del disolvente. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

35 En la etapa (7) del Esquema de reacción II, se convierte una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXX en un compuesto de benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ilo de Fórmula XXXI mediante métodos convencionales. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXX con un cloruro de ácido de Fórmula R<sub>4</sub>C(O)Cl para proporcionar un compuesto de Fórmula XXXI en la que Q es -C(O)-. Además, se puede hacer reaccionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXX con cloruro de sulfonilo de Fórmula R<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>Cl o un anhídrido sulfónico de Fórmula (R<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O para proporcionar un compuesto de Fórmula XXXI en la que Q es -S(O)<sub>2</sub>-. Hay numerosos cloruros de ácido de Fórmula R<sub>4</sub>C(O)Cl, cloruros de sulfonilo de Fórmula R<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>Cl y anhídridos sulfónicos de Fórmula (R<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O disponibles comercialmente, mientras que otros se pueden preparar fácilmente mediante métodos sintéticos conocidos. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente mediante la adición del cloruro de ácido de Fórmula R<sub>1</sub>C(O)Cl, cloruro de sulfonilo de Fórmula R<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>Cl o anhídrido sulfónico de Fórmula (R<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O a una solución enfriada de una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXX y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como cloroformo, diclorometano o acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura inferior a la temperatura ambiente tal como 0 °C. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

40 Las ureas de Fórmula XXXI, en la que Q es -C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-W-, en la que R<sub>6</sub> es =O, R<sub>8</sub> es como se define anteriormente y W es un enlace, se pueden preparar mediante la reacción de una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXX con isocianatos de la Fórmula R<sub>4</sub>N=C=O o cloruros de carbamoilo de Fórmula R<sub>4</sub>N-(R<sub>8</sub>)-C(O)Cl. Hay numerosos isocianatos de Fórmula R<sub>4</sub>N=C=O y cloruros de carbamoilo de Fórmula R<sub>4</sub>N-(R<sub>8</sub>)-C(O)Cl disponibles comercialmente, mientras que otros se pueden preparar fácilmente mediante métodos sintéticos conocidos. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente añadiendo el isocianato o el cloruro de carbamoilo a una solución enfriada de una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXX y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o cloroformo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, tal como 0 °C. Como alternativa, se puede tratar un compuesto de Fórmula XXX con un isocianato de Fórmula R<sub>4</sub>(CO)N=C=O, un tioisocianato de Fórmula R<sub>4</sub>N=C=S o un isocianato de sulfonilo de Fórmula R<sub>4</sub>S(O)<sub>2</sub>N=C=O para proporcionar un compuesto de Fórmula XXXI, en la que Q es -C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-W-, en la que R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> y W son como se definen anteriormente. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

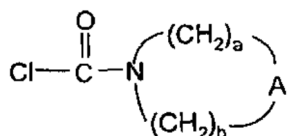


También se puede convertir una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXX en un compuesto de benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ilo de Fórmula XXXIa, en la que R<sub>5</sub> es

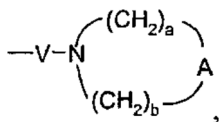


5 en las que V es -N(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>6</sub>)- y a, b, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y A son como se han definido anteriormente, como se muestra en la etapa (7a) del Esquema de Reacción II.

Un compuesto de Fórmula XXX se puede tratar con un cloruro de carbamoilo de Fórmula



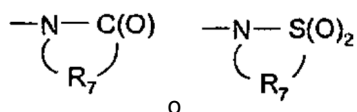
en las condiciones descritas en la etapa (7) para proporcionar un compuesto de Fórmula XXXIa, en la que R<sub>5</sub> es



10 en la que V es -NH-C(O)- y A es como se ha definido anteriormente. El producto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

15 En la etapa (7a), se puede hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XXX con un cloruro de cloroalcanosulfonilo de Fórmula Cl-R<sub>7</sub>S(O)<sub>2</sub>Cl o un cloruro de cloroalcanoilo de Fórmula Cl-R<sub>7</sub>C(O)Cl, en la que R<sub>7</sub> es como se ha definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición del cloruro de cloroalcanosulfonilo o cloruro de cloroalcanoilo a una solución de amina en un disolvente adecuado, tal como cloroformo o diclorometano, en presencia de una base, tal como trietilamina, a temperatura ambiente. A continuación, se puede tratar el producto intermedio aislable de cloroalcanosulfonamida o cloroalcanamida con una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como DMF para efectuar la ciclación con el fin de proporcionar un compuesto de Fórmula XXXIa, en la que R<sub>5</sub> es

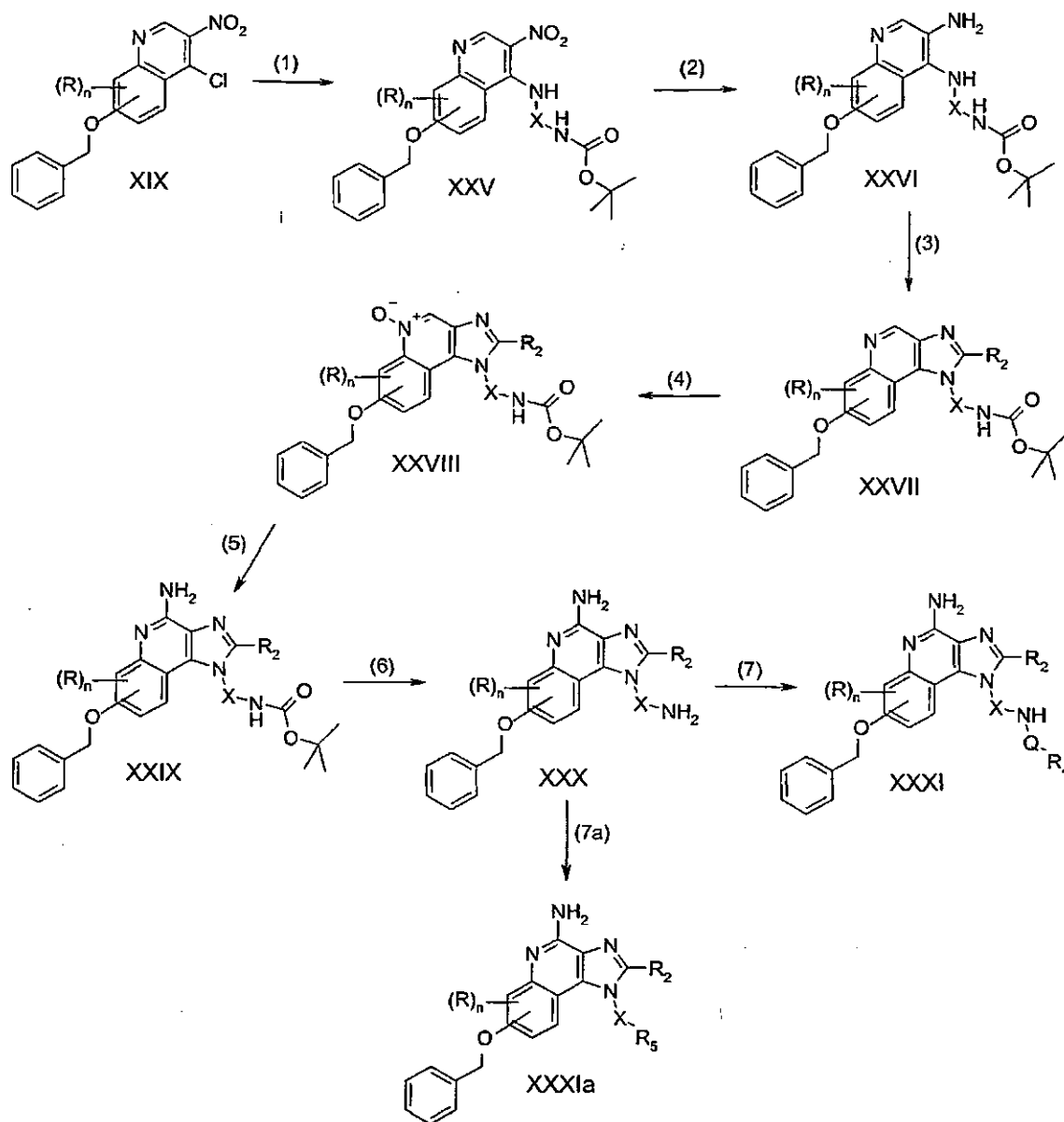
20



El producto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede aislar mediante métodos convencionales.

25 En algunos casos, puede ser deseable llevar a cabo las etapas del Esquema de reacción II en un orden diferente. Por ejemplo, se puede desproteger un compuesto de Fórmula XXVII de acuerdo con la etapa (6) y se puede funcionalizar la amina resultante como en la etapa (7) o (7a) antes de las etapas de oxidación y aminación (4) y (5), respectivamente.

## Esquema de reacción II



En R<sub>2</sub> de una benciloxi-1H-imidazo[4,5-c]quinolina de Fórmula XXIV también se pueden hacer transformaciones sintéticas similares a las descritas en los etapas (7) y (7a) del Esquema de reacción II si, por ejemplo, un cloruro de ácido usado en la etapa (7) del Esquema de reacción I contiene un grupo hidroxilo o amino protegido o un halógeno. Hay varios cloruros de ácido de este tipo como, por ejemplo, cloruro de acetoxiacetilo y cloruro de cloroacetilo disponibles comercialmente, mientras que otros tales como cloruro de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)valerilo se pueden preparar mediante métodos sintéticos conocidos. A continuación, se puede manipular un grupo funcional R<sub>2</sub> introducido de esta manera para revelar un grupo amino, que se puede convertir en una variedad de grupos funcionales de acuerdo con los métodos descritos en los etapas (7) y (7a) del Esquema de reacción II. Por ejemplo, se puede usar cloruro de cloroacetilo en la etapa (7) del Esquema de reacción I para introducir una benciloxi-1H-imidazo[4,5-c]quinolina sustituida con clorometilo, que se puede oxidar y aminorar de acuerdo con las etapas (8) y (9) del Esquema de reacción I. La benciloxi-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con clorometilo se puede tratar con amoníaco en un disolvente adecuado tal como metanol, para proporcionar una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con aminometilo que luego se puede tratar de acuerdo con los métodos descritos en la etapa (7) o (7a) del Esquema de reacción II para proporcionar una variedad de compuestos.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción III, en el que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n se definen como anteriormente y R<sub>3</sub> es -Z-Ar, -Z-Ar'-R<sub>4</sub>-Y- o -Z-Ar'-XY-R<sub>4</sub>, en las que Z, Ar, Ar', X, Y y R<sub>4</sub> son como se definen anteriormente. En la etapa (1) del Esquema de reacción III, se escinde el grupo bencilo de una benciloxi-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina de Fórmula XXIV para proporcionar un 1H-imidazo[4,5-c]quinolinol de

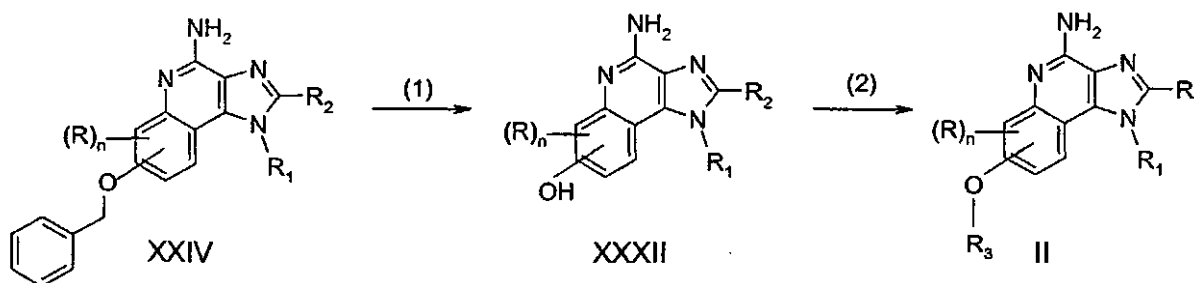
Fórmula XXXII. La escisión se lleva a cabo convenientemente en un aparato Parr en condiciones de hidrogenolisis con el uso de un catalizador heterogéneo adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

En la etapa (2) del Esquema de reacción III, se convierte un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXXII en una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina sustituida con éter de Fórmula II mediante una síntesis de éter de tipo Williamson. La reacción se efectúa mediante el tratamiento de un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXXII con un haluro de alquilo o de arilo de Fórmula Haluro-Z-Ar, Haluro-Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub> o haluro-Z-Ar-X-Y-R<sub>4</sub> en presencia de una base. Hay numerosos haluros de alquilo o arilo de estas fórmulas disponibles comercialmente, incluyendo bromuros y cloruros de bencilo sustituidos, bromuros y cloruros de arilalquilenilo sustituidos o no sustituidos, y fluorobencenos sustituidos. Se pueden preparar otros haluros de alquilo o arilo de estas fórmulas mediante métodos sintéticos convencionales. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la combinación de un reactivo de Fórmula Haluro-Z-Ar, Haluro-Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub> o Haluro-Z-Ar-X-Y-R<sub>4</sub> con un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXXII en un disolvente tal como DMF en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio. Opcionalmente, se puede añadir bromuro de tetrabutilamonio catalítico. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo a 65 °C o 85 °C, dependiendo de la reactividad del reactivo de Fórmula Haluro-Z-Ar, Haluro-Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub> o Haluro-Z-Ar-X-Y-R<sub>4</sub>. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

Como alternativa, la etapa (2) se puede llevar a cabo mediante la síntesis de éter de Ullmann, en el que un arilóxido de metal alcalino de un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXXII reacciona con un haluro de arilo en la presencia de sales de cobre para proporcionar compuestos de Fórmula II, en la que R<sub>3</sub> es -Z-Ar o -Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub> y Z es un enlace.

Como alternativa, la etapa (2) del Esquema de reacción III se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXXII con un alcohol de Fórmula HO-Z-Ar en condiciones de reacción de Mitsunobu. Algunos alcoholes de esta Fórmula, tales como 3-piridilcarbinol y 3-furanometanol, están comercialmente disponibles, y otros se pueden preparar mediante métodos sintéticos convencionales. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de trifetilfosfina y un alcohol de Fórmula HO-Z-Ar a una solución de un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXXII en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, para después añadir lentamente azodicarboxilato de diisopropilo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, tal como a 0 °C. El producto se puede aislar mediante métodos convencionales.

Esquema de reacción III



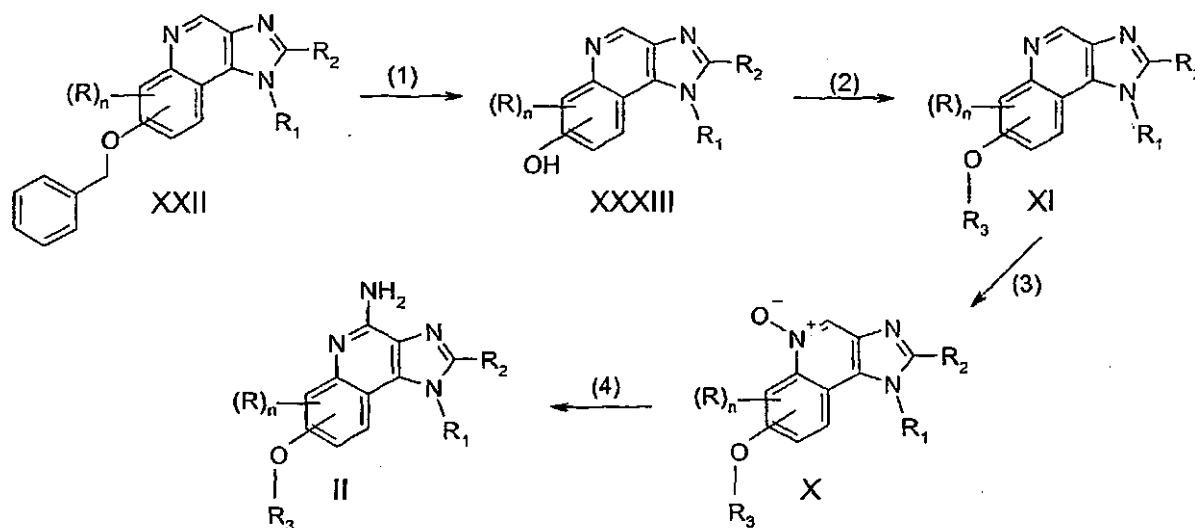
Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción IV, en el que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n son como se definen anteriormente y R<sub>3</sub> es -Z-Ar, -Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub>, -Z-Ar-X-Y-R<sub>4</sub>, en las que Z, Ar, Ar', X, Y y R<sub>4</sub> son como se definen anteriormente. En la etapa (1) del Esquema de reacción IV, se escinde el grupo bencilo de una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXXIII. La reacción se puede llevar a cabo como se describe en la etapa (1) del Esquema de reacción III, o la reacción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación de transferencia en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado. La hidrogenación de transferencia se lleva a cabo convenientemente mediante la adición de formiato de amonio a una solución de una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII en un disolvente adecuado tal como etanol, en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono. La reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del disolvente.

En la etapa (2) del Esquema de reacción IV, se trata un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXXIII con un haluro de alquilo o de arilo de Fórmula Haluro-Z-Ar, Haluro-Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub> o Haluro-Z-Ar-X-Y-R<sub>4</sub> para dar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituida con éter de Fórmula XI. La reacción se puede llevar a cabo como se describe en la etapa (2) del Esquema de reacción III.

En las etapas (3) y (4) del Esquema de reacción IV, se oxida una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituida con éter de Fórmula XI para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-5*N*-óxido de Fórmula X, que se amina para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula II. Los etapas (3) y (4) se pueden llevar a cabo como se describe en los etapas (8) y (9), respectivamente, del Esquema de reacción I. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del

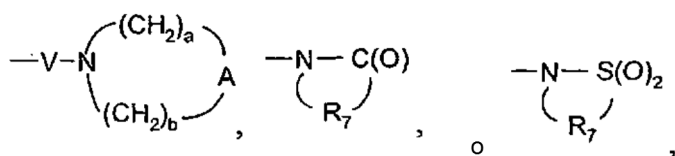
mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

Esquema de reacción IV



Es posible la elaboración sintética adicional de las de 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas sustituidas con éter de Fórmula II preparadas en el Esquema de reacción III o IV, o las 1H-imidazo[4,5-c]quinolinas sustituidas con éter de Fórmula XI, los productos intermedios del Esquema de reacción IV. Por ejemplo, se puede reducir un sustituyente nitro del grupo arilo o heteroarilo de un compuesto de Fórmula II, en el que R<sub>3</sub> es -Z-Ar, a un grupo amino mediante métodos convencionales. La reducción se puede llevar a cabo mediante los métodos descritos en la etapa (6) del Esquema de reacción I. El sustituyente amino resultante del grupo arilo o heteroarilo de un compuesto de Fórmula II o XI, en la que R<sub>3</sub> es -Z-Ar, se puede elaborar adicionalmente como se describe a continuación.

Se puede hacer reaccionar un sustituyente amino del grupo arilo o heteroarilo de un compuesto de Fórmula II o XI, en la que R<sub>3</sub> es -Z-Ar, con un aldehído para proporcionar una imina que se puede reducir mediante métodos convencionales para proporcionar un compuesto de Fórmula II o XI, en la que R<sub>3</sub> es -Z-Ar-N(R<sub>8</sub>)-H, y R<sub>8</sub> es como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se puede tratar un compuesto de Fórmula II o XI, en la que R<sub>3</sub> es -Z-Ar'-N(R<sub>8</sub>)-H, de acuerdo con los métodos descritos en la etapa (7) o (7a) del Esquema de reacción II para proporcionar un compuesto de Fórmula II o XI, en la que R<sub>3</sub> es -Z-Ar'-N(R<sub>8</sub>)-Q-R<sub>4</sub> o -Z-Ar'-R<sub>5</sub>, en la que Q, R<sub>4</sub> y R<sub>8</sub> son como se han definido anteriormente y R<sub>5</sub> es

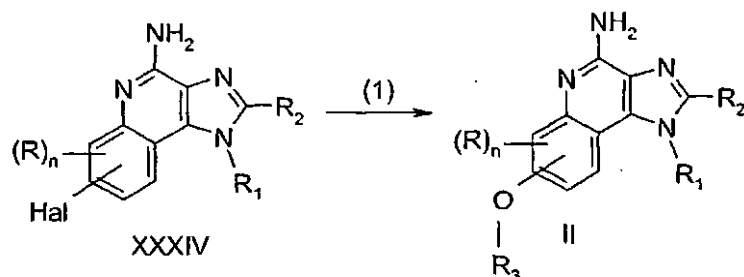


en las que V es -N(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>6</sub>)-, y a, b, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y A son como se han definido anteriormente. Un compuesto de Fórmula XI, en la que R<sub>3</sub> es -Z-Ar'-N(R<sub>8</sub>)-Q-R<sub>4</sub> o -Z-Ar'-R<sub>5</sub>, se puede convertir en un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante la química descrita en las etapas (3) y (4) de el Esquema de reacción IV.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula II, en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n son como se definen anteriormente y R<sub>3</sub> es -Z-Ar o -Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub>, en la que Z es un enlace, y Ar, Ar', Y y R<sub>4</sub> son como se definen anteriormente, se pueden preparar como se muestra en el Esquema de reacción V y el Esquema de reacción VI, en los que Hal es halógeno. La etapa (1) del Esquema de reacción V y el Esquema de reacción VI se pueden llevar a cabo mediante la síntesis de éter de Ullmann, en la que se hace reaccionar un arilóxido de metal alcalino de un alcohol arílico de Fórmula ArOH o HOAr-Y-R<sub>4</sub> con una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con halógeno de la Fórmula XXXIV o una 1H-imidazo[4,5-c]quinolina sustituida con halógeno de Fórmula XXXV en presencia de sales de cobre. Se conocen muchos compuestos de Fórmulas XXXIV y XXXV. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 4.689.338; 4.929.624; 5.268.376; 5.346.905; 5.389.640; 5.756.746; 6.331.539; 6.451.810; 6.541.485; 6.545.016; 6.660.747; 6.683.088; 6.656.938; 6.664.264 y 6.664.260; la solicitud de patente europea 1 104 764; y la solicitud de patente japonesa 9-255926. Otras se pueden preparar fácilmente mediante métodos sintéticos conocidos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 4.988.815; 5.175.296; 5.367.076; 5.395.937; y 5.741.908. Se conocen varios alcoholes arílicos de Fórmulas ArOH o HOAr-Y-R<sub>4</sub>, mientras que otros se pueden preparar mediante métodos sintéticos conocidos. En el Esquema de reacción I, la reacción de una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida

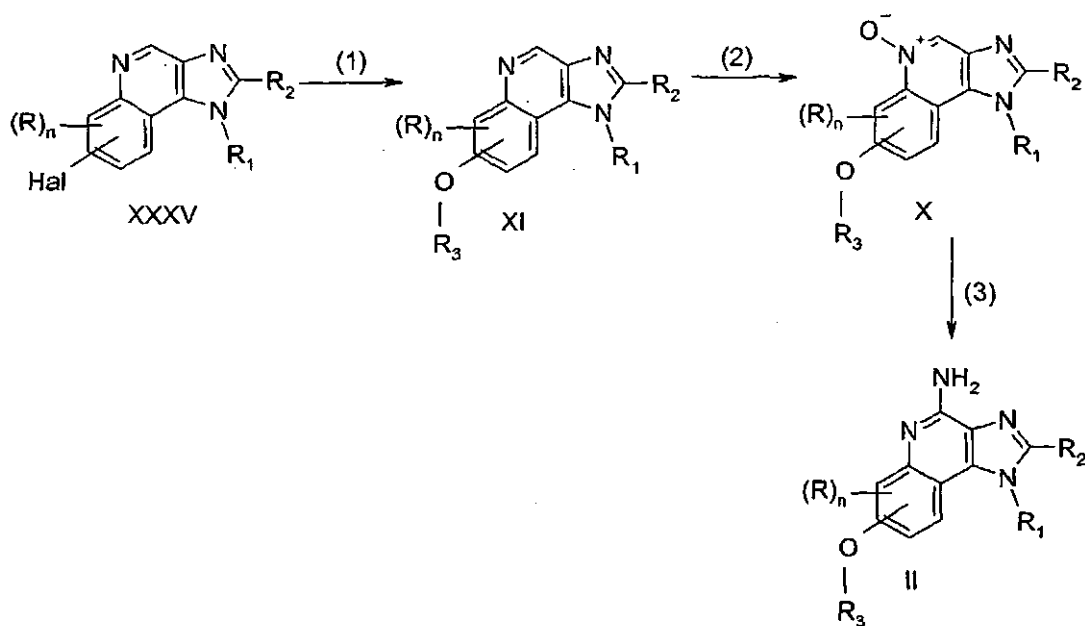
con halógeno de Fórmula XXXIV en condiciones de Ullmann proporcionaría una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina sustituida con éter de Fórmula II.

Esquema de reacción V



- 5 En el Esquema de reacción VI, la reacción 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituida con halógeno de Fórmula XXXV proporcionarían una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituida con éter de Fórmula XI. En las etapas (2) y (3) del Esquema de reacción VI, se puede oxidar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituida con éter de Fórmula XI para dar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-5*N*-óxido de Fórmula X, que se puede aminorar para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula II. Las etapas (2) y (3) del Esquema de reacción VI se pueden llevar a cabo como se describe en los etapas (3) y (4) del Esquema de reacción IV.
- 10

Esquema de reacción VI

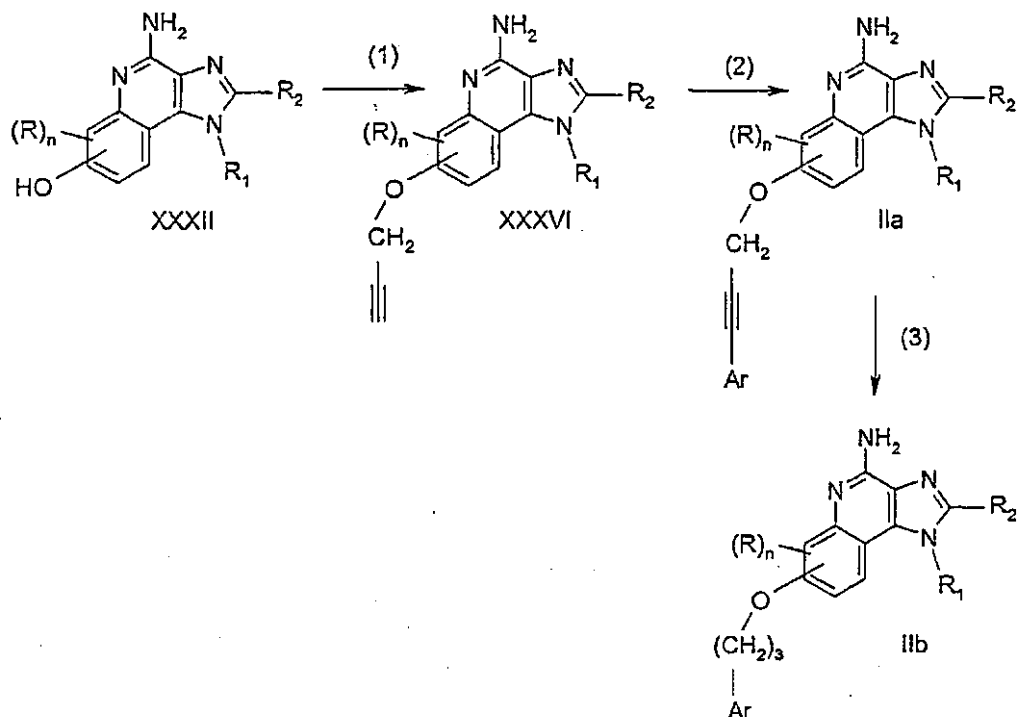


Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción VII, en el que Ar, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n son como se han definido anteriormente.

- 15 En la etapa (1) del Esquema de reacción VII, se alquila un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXXII con un bromuro de Fórmula Br-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoliniléter de Fórmula XXXVI. El compuesto de Fórmula XXXII y el bromuro se combinan en un disolvente adecuado tal como DMF en presencia de carbonato de cesio. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente.
- 20 En la etapa (2) del Esquema de reacción VII, se acopla una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXXVI con un haluro de la Fórmula haluro-Ar usando condiciones de reacción de Sonogashira para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula IIa, que es un subgénero de la Fórmula II. Se combina un compuesto de la Fórmula XXXVI con el haluro en presencia de yoduro de cobre (I), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) y un exceso de trietilamina en un disolvente adecuado tal como DMF. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura elevada (60-80 °C).
- 25 En la etapa (3) del Esquema de reacción VII, se reduce el enlace alquino de una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula IIa para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula IIb, que es un subgénero de la Fórmula II. La reducción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación con el uso de un catalizador de hidrogenación heterogéneo

convencional, tal como paladio sobre carbono. La hidrogenación se lleva a cabo convenientemente en un aparato Parr en un disolvente adecuado tal como etanol. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente. El producto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar mediante métodos convencionales.

Esquema de reacción VII



5

#### Composiciones farmacéuticas y actividad biológica

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significa una cantidad del compuesto que es suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, tal como inducción de citocinas, inhibición de citocinas, inmunomodulación, actividad antitumoral y/o antiviral. Aunque la cantidad exacta del compuesto activo usada en una composición farmacéutica variará de acuerdo con factores conocidos por los expertos en la técnica, tales como la naturaleza física y química del compuesto, la naturaleza del vehículo y el régimen de dosificación deseado, se espera que las composiciones contengan suficiente ingrediente activo para proporcionar al sujeto una dosis de aproximadamente 100 nanogramos por kilogramo (ng/kg) a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo (mg/kg), preferentemente de aproximadamente 10 microgramos por kilogramo (μg/kg) a aproximadamente 5 mg/kg, del compuesto. Puede usarse una diversidad de formas de dosificación, tales como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, pomadas, formulaciones en aerosol, parches transdérmicos, parches transmucosos y similares.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente terapéutico en el régimen de tratamiento, o los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con cualquier otro o con otros agentes activos, incluyendo modificadores adicionales de la respuesta inmunitaria, antivirales, antibióticos, anticuerpos, proteína, péptidos, oligonucleótidos, etc.

Se ha demostrado que los compuestos de la invención inducen, y determinados compuestos de la invención pueden inhibir, la producción de determinadas citocinas en experimentos realizados de acuerdo con ensayos expuestos más adelante. Estos resultados indican que los compuestos son útiles como modificadores de la respuesta inmunitaria que pueden modular la respuesta inmunitaria de diversas maneras distintas, haciéndolos útiles en el tratamiento de diversos trastornos.

Las citocinas, cuya producción puede inducirse mediante la administración de los compuestos de acuerdo con la invención, generalmente incluyen interferón-α (IFN-α) y/o el factor-α de necrosis tumoral (TNF-α) así como determinadas interleucinas (IL). Las citocinas, cuya biosíntesis puede inducir los compuestos de la invención incluyen IFN-α, TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12 y diversas otras citocinas. Entre otros efectos, estas y otras citocinas pueden inhibir la producción de virus y el crecimiento de células tumorales, haciendo que los compuestos sean útiles en el

tratamiento de enfermedades virales y neoplásicas. Por consiguiente, se desvela un método para inducir la biosíntesis de citocinas en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención. El animal al cual se administra el compuesto o la composición para la inducción de la biosíntesis de citocinas puede padecer una enfermedad como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, una enfermedad viral o una enfermedad neoplásica y la administración del compuesto puede proporcionar un tratamiento terapéutico. Como alternativa, el compuesto puede administrarse al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad de tal manera que la administración del compuesto puede proporcionar un tratamiento profiláctico.

Además de la capacidad para inducir la producción de citocinas, los compuestos de la invención pueden influir en otros aspectos de la respuesta inmunitaria innata. Por ejemplo, puede estimularse la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, un efecto que puede deberse a la inducción de citocinas. Los compuestos también pueden activar macrófagos, que a su vez, estimulan la secreción de óxido nítrico y la producción de citocinas adicionales. Además, los compuestos pueden producir proliferación y diferenciación de linfocitos B.

Los compuestos de la invención también pueden tener un efecto sobre la respuesta inmunitaria adquirida. Por ejemplo, la producción de la citocina IFN- $\gamma$  auxiliar T de tipo 1 (T<sub>H</sub>1) puede inducirse indirectamente y la producción de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 auxiliares T de tipo 2 (T<sub>H</sub>2) puede inhibirse tras la administración de los compuestos.

Otras citocinas cuya producción puede inhibir la administración de determinados compuestos de acuerdo con la invención incluyen el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ). Entre otros efectos, la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  puede proporcionar la profilaxis o el tratamiento terapéutico de enfermedades en animales en la que media el TNF, haciendo que los compuestos sean útiles en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades autoinmunes. Por consiguiente, se desvela un método para inhibir la biosíntesis de TNF- $\alpha$  en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención. El animal al cual se le administra el compuesto o la composición para la inhibición de la biosíntesis de TNF- $\alpha$  puede padecer una enfermedad como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, una enfermedad autoinmune, y la administración del compuesto puede proporcionar tratamiento terapéutico. Como alternativa, el compuesto puede administrarse al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad de tal manera que la administración del compuesto puede proporcionar un tratamiento profiláctico.

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

Las afecciones para las cuales pueden usarse los IMR identificados en la presente memoria incluyen, pero sin limitación:

(a) enfermedades virales tales como, por ejemplo, enfermedades resultantes de infección por un adenovirus, un herpesvirus (por ejemplo HSV-I, HSV-II, CMV o VZV), un poxvirus (por ejemplo, un ortopoxvirus tal como varicela o vacuna o molusco contagioso) un picornavirus (por ejemplo, rinovirus o enterovirus), un ortomixovirus (por ejemplo, virus gripal), un paramixovirus (por ejemplo, virus paragripal, virus de las paperas, virus del sarampión y el virus sincitial respiratorio (RSV), un coronavirus (por ejemplo, SARS), un papovavirus, (por ejemplo papilomavirus, tales como los que producen verrugas genitales, verrugas comunes o verrugas plantares), un hepadnavirus (por ejemplo virus de la hepatitis B), un flavivirus (por ejemplo, virus de la hepatitis C o virus del Dengue), o un retrovirus (por ejemplo, un lentivirus tal como el HIV);

(b) enfermedades bacterianas, tales como, por ejemplo, enfermedades resultantes de infección por bacterias, por ejemplo, de los géneros *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococci*, *Shigella*, *Listeria*, *Aerobacter*, *Helicobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Pneumococcus*, *Neisseria*, *Clostridium*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Serratia*, *Providencia*, *Chromobacterium*, *Brucella*, *Yersinia*, *Haemophilus*, o *Bordetella*;

(c) otras enfermedades infecciosas, tales como clamidia, enfermedades fúngicas, tales como, por ejemplo, candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica, o enfermedades parasitarias, tales como, por ejemplo, malaria, neumonía por *Pneumocystis carinii*, leishmaniasis, criptosporidiosis, toxoplasmosis e infección por tripanosoma;

(d) enfermedades neoplásicas, tales como neoplasias intraepiteliales, displasia de cuello uterino, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, leucemia de células renales, sarcoma de Kaposi, melanoma, carcinoma de células renales, leucemias, tales como, por ejemplo, leucemia mielógena, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células, linfoma de células B, leucemia de células pilosas y otros cánceres; y

(e) enfermedades autoinmunes y atópicas mediadas por  $T_H2$ , tales como dermatitis atópica o eccema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica, lupus eritematoso sistémico, trombocitemia esencial, esclerosis múltiple, síndrome de Ommen, lupus discoidal, alopecia areata, inhibición de formación de queloides y otros tipos de cicatrización y potenciación de curación de heridas, incluyendo heridas crónicas.

5 Los IRM identificados en la presente memoria también pueden ser útiles como un adyuvante para vacunas para su uso junto con cualquier material que genere una respuesta inmunitaria humoral y/o mediada por células tal como, por ejemplo, inmunógenos virales, bacterianos o parasitarios vivos; inmunógenos virales, derivados de tumores, protozoarios, derivados de organismos, fúngicos o bacterianos inactivados, toxoides, toxinas; autoantígenos; polisacáridos; proteínas; glucoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de ADN; proteínas recombinantes; y  
10 similares, para su uso junto con, por ejemplo, BCG, cólera, peste, fiebre tifoidea, hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C, gripe A y gripe B, paragripe, polio, rabia, sarampión, paperas, rubéola, fiebre amarilla, tétano, difteria, gripe hemofílica de tipo B, tuberculosis, vacunas meningocócicas y neumocócicas, adenovirus, HIV, varicela, citomegalovirus, dengue, leucemia felina, peste aviar, HSV-1 y HSV-2, cólera porcina, encefalitis Japonesa, virus sincitial respiratorio, rotavirus, papilomavirus, fiebre amarilla y Enfermedad de Alzheimer.

15 Los IRM también pueden ser particularmente útiles en individuos que tienen una función inmunocomprometida. Por ejemplo, los compuestos IRM pueden usarse para el tratamiento de infecciones oportunistas y tumores que se producen después de la supresión de inmunidad mediada por células, por ejemplo, en pacientes con trasplante, pacientes con cáncer y pacientes con HIV.

20 Por tanto, una o más de las enfermedades o tipos de enfermedades anteriores, por ejemplo, una enfermedad viral o neoplásica puede tratarse en un animal que lo necesite (que padece la enfermedad) administrando al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención o una de sus combinaciones. Un animal también puede vacunarse administrando al animal una cantidad eficaz de un compuesto o sal de la invención o una de sus combinaciones como un adyuvante para vacuna .

25 Para inducir la biosíntesis de citocinas, una cantidad eficaz de un compuesto es una cantidad que es suficiente para producir uno o más tipos de células, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y células B para producir una cantidad de una o más citocinas tales como, por ejemplo  $IFN-\alpha$ ,  $TNF-\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12 que está aumentada sobre el nivel del fondo de dichas citocinas. La cantidad exacta variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/mg a aproximadamente 50 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 10  $\mu$ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Se describe un método de tratamiento  
30 de una infección viral en un animal y un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención.

Una cantidad eficaz para tratar o inhibir una infección viral es una cantidad que producirá una reducción en una o más de las manifestaciones de infección viral tales como lesiones virales, carga viral, tasa de producción de virus y mortalidad en comparación con animales de control no tratados. La cantidad exacta que es eficaz para dicho  
35 tratamiento variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/mg a aproximadamente 50 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 10  $\mu$ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad de un compuesto eficaz para tratar una afección neoplásica es una cantidad que producirá una reducción en el tamaño tumoral o en la cantidad de focos tumorales. De nuevo, la cantidad exacta variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100  
40 ng/mg a aproximadamente 50 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 10  $\mu$ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

En determinadas realizaciones, se desvela un método para inducir la biosíntesis de citocinas en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto o sal descrito en la presente memoria. En otra  
45 realización, se desvela un método para el tratamiento de una enfermedad viral en un animal que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal descrito en la presente memoria. En otra realización, se desvela un método para el tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal descrito en la presente memoria.

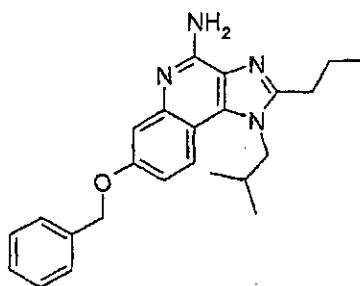
### Ejemplos

Los Ejemplos 5, 6, 45, 52, 90 a 103, 107, 112, 143, 145, 147, 149, 153 y 232 a 235 son ejemplos de preparaciones.

#### 50 Ejemplo 1

7-Benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina





## Parte A

Se calentó una mezcla de ortoformiato de trietilamina (92 ml, 0,55 mol) y 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (75,3 g, 0,522 mol) (ácido de Meldrum) a 55 °C durante 90 minutos y luego se enfrió hasta 45 °C. Se añadió una solución de 3-benciloxianilina (100,2 g, 0,5029 mol) en metanol (200 ml) lentamente a la reacción durante un periodo de 45 minutos mientras se mantenía la reacción a una temperatura inferior a 50 °C. A continuación, se calentó la reacción a 45 °C durante una hora, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 1 °C, y se aisló el producto por filtración y se lavó con etanol frío (~400 ml) hasta que se decoloró el filtrado. Se aisló 5-[[3-benciloxi]fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (170,65 g) en forma de un sólido pulverulento de color castaño.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,21 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 7,49-7,30 (m, 7H), 7,12 (dd, *J* = 8,1; 1,96 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,4; 2,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 1,68 (s, 6H).

## Parte B

Se calentó una mezcla de 5-[[3-benciloxi]fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (170,65 g, 0,483 mol) y fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (800 ml) hasta 100 °C y luego se añadió lentamente a un matraz que contenía fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (1,3 l, calentado hasta 210 °C) durante un periodo de 40 minutos. Durante la adición, no se permitió que la temperatura de reacción cayera por debajo de 207 °C. Tras la adición, se agitó la reacción a 210 °C durante una hora, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se formó un precipitado que se aisló por filtración, se lavó con dietiléter (1,7 l) y acetona (0,5 l) y se secó en un horno para proporcionar 76,5 g de 7-benciloquinolin-4-ol en forma de un polvo de color castaño.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,53 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 2,4; 7,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (dd, *J* = 2,5; 7,4 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H).

## Parte C

Se calentó una mezcla de 7-benciloquinolin-4-ol (71,47 g, 0,2844 mol) y ácido propiónico (700 ml) hasta 125 °C con agitación vigorosa. Se añadió ácido nítrico (23,11 ml de 16 M) lentamente durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 121 °C y 125 °C. Tras la adición, se agitó la reacción a 125 °C durante 1 hora y luego se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno durante 1,5 días para proporcionar 69,13 g de 7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol en forma de un polvo grisáceo.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,77 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 3,3; 6,3 Hz, 1H), 7,51-7,33 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 2H), 5,25 (s, 2H).

## Parte D

Se enfrió *N,N*-dimetilformamida (100 ml) (DMF) hasta 0 °C y se añadió oxocloruro de fósforo (27,5 ml, 0,295 mol) gota a gota. Se agitó la solución resultante durante 25 minutos y luego se añadió gota a gota a una mezcla de 7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol (72,87 g, 0,2459 mol) en DMF (400 ml). Tras la adición, se calentó la reacción hasta 100 °C durante 5 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada con hielo con agitación. Se formó un precipitado de color castaño, que se aisló por filtración y se disolvió en diclorometano. Se secó la solución resultante sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 72,9 g de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,34 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 2,4; 9,3 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46-7,34 (m, 3H), 5,40 (s, 2H).

## Parte E

Se añadió trietilamina (38,6 ml, 0,277 mol) a una solución de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (72,9 g, 0,232 mol) en diclorometano (1200 ml). A continuación, se añadió isobutilamina (25,24 ml, 0,2540 mol), y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó

secuencialmente con agua (x 2) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 67,4 g de (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-metilpropil)amina en forma de un sólido de color pardo.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,29 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,42 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,27 (dd,  $J = 2,6; 9,3$  Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,60 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,00 (septuplete,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 0,96 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H).

#### Parte F

10 Se añadió borohidruro sódico (29,0 g, 0,767 mol) en pequeñas porciones a una solución de cloruro de níquel (II) (22,8 g, 0,096 mol) en metanol (1,25 l). Se añadió una solución de (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-metilpropil)amina (67,4 g, 0,192 mol) en metanol (300 ml) y diclorometano (300 ml) a la mezcla resultante. Se formó un precipitado y se disolvió mediante la adición de diclorometano (500 ml). Se añadió más borohidruro sódico (~10 g) en pequeñas porciones hasta que se consumió la (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-metilpropil)amina. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con diclorometano:metanol 50:50.  
15 Se concentró el filtrado a presión reducida y se trató el residuo oleoso negro con agua y diclorometano. Se lavó la solución orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se trató el filtrado con carbón vegetal activado, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 55,4 g de 7-benciloxi- $N^4$ -(2-metilpropil)quinolin-3,4-diamina en forma de un sólido oleoso de color pardo.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,26 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,21 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,10 (dd,  $J = 9,5; 2,4$  Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,92 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,04 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,75 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 0,89 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H).

#### Parte G

25 Se añadió ortobutirato de trimetilo (29,75 ml, 0,1859 mol) en tres porciones a una solución de 7-benciloxi- $N^4$ -(2-metilpropil)quinolin-3,4-diamina (54,6 g, 0,170 mol) en tolueno (795 ml). Luego se añadió hidrocloreuro de piridina (1,96 g), y se calentó la reacción a 105 °C y se agitó durante horas. A continuación, se añadió más ortobutirato de trimetilo (7 ml, 40 mmol), y se agitó la reacción durante tres horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, y se retiró el disolvente a presión reducida. Se trató el residuo oleoso con cloroformo, que se retiró a presión reducida para retirar tolueno residual y luego se volvió a diluir con cloroformo (1,2 l). Se lavó la solución resultante con bicarbonato sódico acuoso al 5%, agua y salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio; se filtró y se concentró a presión reducida para producir 60,3 g de 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido oleoso de color pardo que contenía una pequeña cantidad de tolueno (0,93 equivalentes).  
30

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,15 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,53-7,12 (m, 6H), 5,31 (s, 2H), 4,42 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,94 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,25-2,09 (m, 1H), 1,90 (sextuplete,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,04 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,89 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H).

#### Parte H

35 Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (pureza del 60%, 22,9 g, 79,6 mmol) (mCPBA) en porciones a una solución de 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (27,0 g, 72,3 mmol) en diclorometano (1 l), y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se añadió agua (1 l), y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. Se lavó la capa orgánica con carbonato sódico acuoso al 1% (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida.

#### 40 Parte I

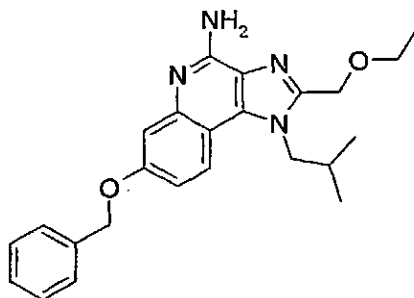
Se disolvió el material de la Parte H en diclorometano (800 ml) y se añadió hidróxido de amonio concentrado (300 ml). Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (16,6 g, 86,8 mmol) en pequeñas porciones a la mezcla resultante, y se agitó la reacción durante 30 minutos y después se diluyó con agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el producto en bruto en acetonitrilo para proporcionar 21,4 g de 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color blanquecino muy ligeros, p.f. 206,2-208,2 °C.  
45

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,87 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,52-7,28 (m, 5H), 7,12 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,97 (dd,  $J = 2,8; 8,9$  Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,86 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,83 (sextuplete,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,01 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).

50 EM (Cl)  $m/z$  420,2042 (420,2036 calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ , M+H).

Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ : %C, 74,20; %H, 7,26; %N, 14,42. Encontrado: %C, 74,21; %H, 7,09; %N, 14,48.

Para obtener estos datos de caracterización, se usó material procedente de un procesamiento a menor escala de las Partes H e I.

**Ejemplo 2**7-Benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina**Parte A**

- 5 La preparación de 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(2-metilpropil)quinolin-3,4-diamina se describe en las Partes A-F del Ejemplo 1. Se añadió una solución concentrada de cloruro de etoxiacetilo (12,2 g, 99,2 mmol) gota a gota a una solución de 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(2-metilpropil)quinolin-3,4-diamina (29 g, 90 mmol) en tolueno:piridina 50:50. La temperatura de la reacción alcanzó 40 °C y se formó un precipitado. Se añadieron trietilamina (15-20 g) y piridina para ayudar a que se disolviera el precipitado. Se calentó la reacción a reflujo durante tres horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes a presión reducida y se disolvió el residuo negro en diclorometano. Se lavó la solución resultante varias veces con carbonato sódico acuoso (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 29,2 g de 7-benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color castaño.

**Parte B**

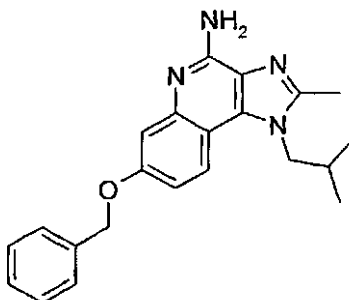
- 15 Se siguieron los métodos generales descritos en las Partes H e I del Ejemplo 1, usando 7-benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (29,2 g, 78,2 mmol) en lugar de 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. Se trituró el producto en bruto con acetonitrilo, se aisló por filtración y se secó durante 18 horas en un horno de vacío a 68 °C para proporcionar 16,3 g de 7-benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 201,0-203,0 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,51-7,31 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,54 (s a, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,55 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H);

- 25 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,1; 152,2; 148,4; 146,9; 137,2; 133,4; 128,3; 127,6; 127,4; 125,0; 121,6; 111,7; 108,9; 108,6; 67,0; 65,2; 64,1; 51,6; 28,4; 19,2; 14,8.

EM (APCI) *m/z* 405 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: %C, 71,26; %H, 6,98; %N, 13,85. Encontrado: %C, 71,12; %H, 7,11; %N, 13,76.

**Ejemplo 3**7-Benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

30

**Parte A**

La preparación de 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(2-metilpropil)quinolin-3,4-diamina se describe en las Partes A-F del Ejemplo 1. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió ortoacetato de trietilo (4,59 ml, 25,0 mmol) a una solución de 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(2-

metilpropil)quinolin-3,4-diamina (8,05 g, 25,0 mmol) en xilenos (130 ml), y se calentó la solución resultante a reflujo (160 °C) durante una noche. Se redujo el volumen del disolvente hasta 70 ml usando un purgador de Dean-Stark. Durante un periodo de unos cuantos días, se formó un precipitado. Se añadió dietiléter, y se aisló el precipitado por filtración y se lavó con dietiléter para proporcionar 6,81 g de 7-benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un polvo de color pardo claro.

#### Parte B

Se añadió mCPBA (pureza del 65%, 2,31 g, 8,70 mmol) en dos porciones con agitación a una solución de 7-benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,01 g, 8,71 mmol) en cloroformo (100 ml), y se agitó la reacción durante cuatro horas. Un análisis de cromatografía de capa fina (CCF) indicó que la reacción no se había completado y se añadió más mCPBA. Se agitó la solución hasta que se completó la reacción según lo determinado mediante CCF y luego se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se usó sin purificación.

#### Parte C

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió isocianato de tricloroacetilo (1,60 ml, 13,4 mmol) gota a gota a una solución del material de la Parte B en diclorometano (100 ml), y se agitó la reacción durante una hora. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con metanol, y se añadió lentamente una solución de metóxido sódico (3,06 ml, 13,4 mmol, 25% en metanol). Se agitó la reacción durante una noche y se formó un precipitado. Se aisló el precipitado por filtración, se lavó con hexanos fríos (x 3), se recrystalizó en acetonitrilo y se secó durante dos días a 60 °C para proporcionar 1,15 g de 7-benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f. 171,9 °C.

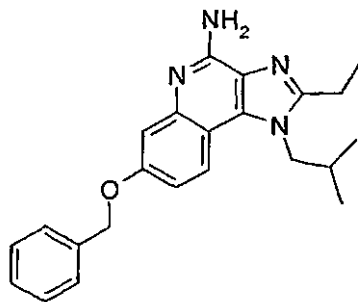
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,42-7,29 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 9,3; 2,7 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,27 (septuplete, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

EM (IEN) *m/z* 361,2030 (calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O 361,2028, M + H);

Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 73,31; %H, 6,71; %N, 15,54. Encontrado: %C, 73,29; %H, 6,67; %N, 15,54.

#### Ejemplo 4

7-Benciloxi-2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



#### Parte A

Se siguió el método general descrito en la Parte A del Ejemplo 3. Se añadió ortopropionato de trietilo (7,66 ml, 58,1 mmol) en lugar de ortoacetato de trietilo a una solución de 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(2-metilpropil)quinolin-3,4-diamina (18,68 g, 58,11 mmol) en xilenos (200 ml). Al final de la reacción, se recogió el precipitado en tres tandas para proporcionar 7,16 g de 7-benciloxi-2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color pardo claro, p.f. 127 °C.

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O: %C, 76,85; %H, 7,01; %N, 11,69. Encontrado: %C, 76,86; %H, 7,10; %N, 11,77.

#### Parte B

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 3, usando 7-benciloxi-2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina como material de partida, completándose la reacción en cuatro horas. Se secó el producto de reacción a alto vacío durante una noche para proporcionar 1,38 g de 7-benciloxi-2-etil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido naranja esponjoso.

#### Parte C

Se usó el método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 para convertir

7-benciloxi-2-etil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,38 g, 3,67 mmol) en 0,460 g de 7-benciloxi-2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, p.f. 193,2-193,5 °C.

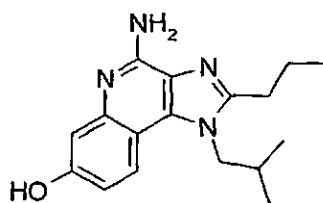
5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,7; 1,8 Hz, 2H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,90 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,15 (septuplete, *J* = 6,9, 1H), 1,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H);

EM (IEN) *m/z* 375,2179 (calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O 375,2185, M + H);

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 73,77; %H, 7,00; %N, 14,96. Encontrado: %C, 73,54; % H, 6,93; %N, 15,00.

### Ejemplo 5

10 4-Amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol



15 Se disolvió 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (21,4 g, 55,1 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 1, en etanol en reflujo (2 l) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (5,4 g, 5,1 mmol) a la solución caliente. Se puso la reacción bajo presión de hidrógeno (50 psi, 3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) durante una noche. Se retiró el catalizador por filtración y se lavó con etanol caliente (500 ml) y metanol (400 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida para producir 14,5 g de un sólido de color blanquecino. Se recristalizó una pequeña porción del sólido en 2-propanol para proporcionar 4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de cristales blancos, p.f. > 265 °C.

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,44 (s a, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 6,29 (s a, 2H), 4,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,14 (septuplete, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

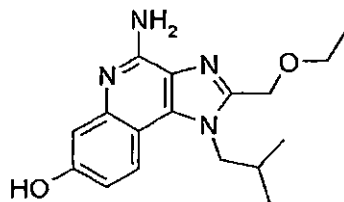
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,1; 152,3; 151,9; 146,9; 133,1; 126,5; 121,2; 111,9; 109,9; 108,4; 51,3; 28,8; 28,7; 21,0; 19,3; 13,9;

EM (APCI) *m/z* 299 (M+H)<sup>+</sup>;

25 Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 68,43; %H, 7,43; %N, 18,78. Encontrado: %C, 68,38; %H, 7,27; %N, 18,74.

### Ejemplo 6

4-Amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol



30 Se disolvió 7-Benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (16,3 g, 40,3 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 2, en etanol a reflujo (1,5 l) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (4,3 g, 4,0 mmol) a la solución caliente. Al enfriar hasta la temperatura ambiente, se formó un precipitado. Se puso la mezcla de reacción bajo una presión de hidrógeno (50 psi, 3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) durante una noche. Se retiró el catalizador por filtración y se lavó con etanol caliente (500 ml) y DMF en ebullición. Se concentró el filtrado a presión reducida para producir 11,5 g de un sólido de color blanquecino. Se recristalizó una pequeña porción del sólido en 2-propanol para proporcionar 4-amino-2- etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de cristales blancos, p.f. > 265 °C.

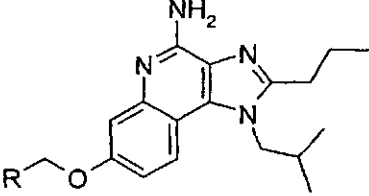
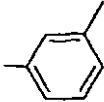
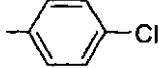
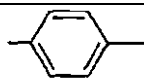
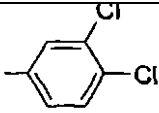
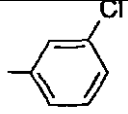
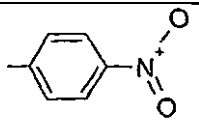
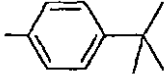
35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,50 (s a, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 6,44 (s a, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,55 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,30-2,15 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

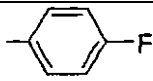
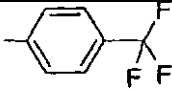
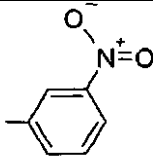
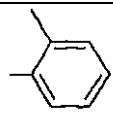
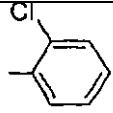
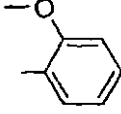
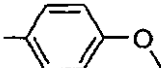
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,3; 152,0; 148,0; 147,1; 133,6; 124,6; 121,5; 111,8; 109,7; 107,9; 65,1; 64,5;

51,6; 28,4; 19,2; 14,8;

EM (APCI)  $m/z$  315 (M+H)<sup>+</sup>;Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: %C, 64,95; %H, 7,05; %N, 17,82. Encontrado: %C, 64,73; %H, 6,99; %N, 17,62.**Ejemplos 7-20**

- 5 Se enfrió una solución caliente de 4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (1 g, 3 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 5, en DMF (25-50 ml) hasta aproximadamente 0 °C. Se añadió carbonato de cesio sólido (2 equivalentes), y la reacción se volvió de un color amarillo pálido. Se añadió lentamente el haluro de bencilo (1,1 equivalentes) indicado en la siguiente tabla, y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante una noche o hasta que un análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) indicó que se había completado. Se vertió la reacción en agua desionizada (500-750 ml) y se agitó durante varios minutos. Se formó un precipitado y se aisló por filtración. Debajo de la tabla, se describe la purificación y la caracterización del producto para cada ejemplo.

Ejemplo	Haluro de bencilo	R
		
7	Bromuro de 3-metilbencilo	
8	Bromuro de 4-clorobencilo	
9	Bromuro de 4-metilbencilo	
10	Bromuro de 3,4-diclorobencilo	
11	Bromuro de 3-clorobencilo	
12	Bromuro de 4-nitrobencilo	
13	Bromuro de 4-( <i>terc</i> -butil)bencilo	

Ejemplo	Haluro de bencilo	R
14	Bromuro de 4-fluorobencilo	
15	Bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo	
16	Bromuro de 3-nitrobencilo	
17	Bromuro de 2-metilbencilo	
18	Bromuro de 2-clorobencilo	
19	Cloruro de 2-metoxibencilo	
20	Cloruro de 4-metoxibencilo	

**Ejemplo 7**

7-(3-Metilbenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

- 5 Se recristalizó el producto en acetonitrilo, se aisló por filtración y se lavó con un pequeño volumen de acetonitrilo para proporcionar 750 mg de 7-(3-metilbenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f. 200-203 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,87 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,98 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

- 10 EM (APCI) *m/z* 403 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 74,60; %H, 7,51; %N, 13,92. Encontrado: %C, 74,32; %H, 7,54; %N, 13,97.

**Ejemplo 8**

7-(4-Clorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

- 15 Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con cloroformo:metanol 98:2), se trituró con acetonitrilo caliente, se aisló por filtración, se lavó con un pequeño volumen de acetonitrilo y se secó durante dos horas en un horno de vacío a 65 °C para proporcionar 1,16 g de 7-(4-clorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales blancos brillantes, p.f. 215-217 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,89 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (dd,  $J = 8,9$ ; 2,6 Hz, 1H), 6,10 (s a, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,27 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,85 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,18 (septuplete,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,03 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,92 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

5 RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,7; 153,6; 152,8; 147,3; 137,4; 133,8; 133,2; 130,0; 129,2; 126,3; 122,0; 112,7; 110,6; 110,4; 69,6; 52,3; 29,6; 29,5; 21,5; 20,0; 14,5;

EM (APCI)  $m/z$  423 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}$ : %C, 68,15; %H, 6,43; %N, 13,25. Encontrado: %C, 67,84; %H, 6,39; %N, 13,14.

### Ejemplo 9

7-(4-Metilbenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina

10 Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo secuencialmente con cloroformo:metanol 99:1 y 98:2), se recrystalizó en acetonitrilo (36 ml/g), se aisló por filtración, se lavó con un pequeño volumen de acetonitrilo y finalmente se secó durante dos días en un horno de vacío a 65 °C para proporcionar 1,12 g de 7-(4-metilbenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales blancos brillantes, p.f. 205-207 °C.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,85 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,20 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,10 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,96 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 6,39 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,85 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,01 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,2; 153,0; 152,3; 146,8; 137,3; 134,6; 133,1; 129,3; 128,0; 125,5; 121,6; 112,1; 109,5; 109,0; 69,3; 51,6; 29,1; 28,9; 21,3; 21,1; 19,5; 14,2;

20 EM (APCI)  $m/z$  403 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ : %C, 74,60; %H, 7,51; %N, 13,92. Encontrado: %C, 74,57; %H, 7,42; %N, 13,89.

### Ejemplo 10

7-(3,4-Diclorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

25 Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con cloroformo:metanol en proporciones que variaron de 99,5:0,5 a 98:2), se recrystalizó en 2-propanol, se aisló por filtración y se secó durante una noche en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 1,11 g de 7-(3,4-diclorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f. 183-184 °C.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,89 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 8,3$ ; 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 6,42 (s a, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,29 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,86 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,01 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  156,7; 153,0; 152,4; 146,7; 139,0; 133,1; 131,4; 131,0; 130,5; 129,6; 128,0; 125,6; 121,7; 112,0; 109,7; 109,1; 67,8; 51,5; 29,1; 28,9; 21,2; 19,5; 14,1;

EM (APCI)  $m/z$  458 (M+H) $^+$ ;

35 Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ : %C, 63,02; %H, 5,73; %N, 12,25. Encontrado: %C, 62,77; %H, 5,71; %N, 12,17.

### Ejemplo 11

7-(3-Clorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

40 Se purificó el producto según lo descrito en el Ejemplo 10 para proporcionar 1,00 g de 7-(3-clorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales blancos, p.f. 182-183 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,12 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 6,42 (s a, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,29 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,86 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,14 (septuplete,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,01 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H);

45 RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  156,9; 153,0; 152,4; 146,8; 140,3; 133,4; 133,1; 130,7; 128,0; 127,4; 126,3; 125,5; 121,6; 112,0; 109,7; 109,1; 68,5; 51,5; 29,1; 28,9; 21,2; 19,5; 14,1;

EM (APCI)  $m/z$  423 (M+H) $^+$ ;



Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O: %C, 68,15; %H, 6,43; %N, 13,25. Encontrado: %C, 67,89; %H, 6,43; %N, 13,08.

### Ejemplo 12

1-(2-Metilpropil)-7-(4-nitrobenciloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

5 Se siguió el procedimiento general descrito para los Ejemplos 7-20 con la excepción de que, tras agitar la reacción durante una noche, se enfrió y se añadieron más bromuro de 4-nitrobencilo y carbonato de cesio. Se agitó la reacción durante cuatro horas y se vertió en agua desionizada (~450 ml) para formar un precipitado lechoso de color pardo. Se aisló el precipitado por filtración; un análisis de HPLC indicó que el filtrado contenía material de partida. Se purificó el producto según lo descrito en el Ejemplo 10 y después se secó una segunda vez durante 1,5 días en un horno de vacío a 70 °C para proporcionar 320 mg de 1-(2- metilpropil)-7-(4-nitrobenciloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina  
10 en forma de un sólido brillante de color amarillo.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,42 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

15 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,2; 152,6; 151,9; 146,8; 146,2; 145,2; 132,6; 127,9; 125,1; 123,5; 121,2; 111,5; 109,3; 108,6; 67,8; 51,1; 28,6; 28,4; 20,8; 19,0; 13,7;

EM (APCI) *m/z* 434 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 66,50; %H, 6,28; %N, 16,15. Encontrado: %C, 66,48; %H, 6,34; %N, 15,91.

### Ejemplo 13

7-[4-(*terc*-Butil)benciloxi]-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

20 Se purificó el producto según lo descrito en el Ejemplo 10 para proporcionar 820 mg de 7-[4-(*terc*-butil)benciloxi]-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f. 203,5-205,0 °C.

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,87 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 4H), 7,13 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,44 (s a, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,7; 152,4; 151,8; 150,0; 146,2; 134,1; 132,6; 127,3; 125,06; 125,04; 121,1; 111,6; 109,0; 108,4; 68,7; 51,1; 34,1; 31,0; 28,6; 28,4; 20,7; 19,0; 13,7;

EM (APCI) *m/z* 445 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 75,64; %H, 8,16; %N, 12,60. Encontrado: %C, 75,37; %H, 8,36; %N, 12,56.

### Ejemplo 14

7-(4-Fluorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

35 Se purificó el producto según lo descrito en el Ejemplo 10 para proporcionar 900 mg de 7-(4-fluorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales escamosos de color blanco, p.f. 198,0-199,7 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,43 (s a, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,14 (septuplete, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

EM (APCI) *m/z* 407 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O: %C, 70,91; %H, 6,69; %N, 13,78. Encontrado: %C, 70,66; %H, 6,72; %N, 13,79.

### Ejemplo 15

1-(2-Metilpropil)-2-propil-7-[4-(triflurometil)benciloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

45 Se purificó el producto según lo descrito en el Ejemplo 10 para proporcionar 1,14 g de 1-(2-metilpropil)-2-propil-7-[4-(triflurometil)benciloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales escamosos de color blanco, p.f. 191,8-193,5 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,46 (s a, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,2 Hz,

2H), 2,14 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,02 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H);

EM (APCI)  $m/z$  457 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 65,78; %H, 5,96; %N, 12,27. Encontrado: %C, 65,76; %H, 5,94; %N, 12,18.

#### Ejemplo 16

##### 5 1-(2-Metilpropil)-7-(3-nitrobenciloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se purificó el producto según lo descrito en el Ejemplo 10 para proporcionar 1,15 mg de 1-(2-metilpropil)-7-(3-nitrobenciloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido brillante de color amarillo, p.f. 175-176 °C.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,35 (dd,  $J = 1,9$ ; 1,9 Hz, 1H), 8,22-8,17 (m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,90 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,72 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 6,50 (s a, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,29 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,86 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,14 (septuplete,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,02 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,3; 152,6; 151,8; 147,7; 146,0; 139,6; 133,8; 132,6; 129,9; 125,0; 122,5; 121,7; 121,3; 111,6; 109,2; 108,4; 67,7; 51,1; 28,6; 28,4; 20,7; 19,0; 13,7;

15 EM (APCI)  $m/z$  434 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 66,50; %H, 6,28; %N, 16,15. Encontrado: %C, 66,23; %H, 6,38; %N, 16,03.

#### Ejemplo 17

##### 7-(2-Metilbenciloxi)-4-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

20 Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con cloroformo:metanol en proporciones que variaron de 99,5:0,5 a 98:2), se trituró con 2-propanol caliente, se aisló por filtración y se secó durante una noche en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 980 mg de 7-(2-metilbenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, p.f. 227,5-228,5 °C.

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,89 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 4H), 6,99 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s a, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,28 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,85 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,03 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,93 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,6; 152,1; 151,3; 146,0; 135,8; 134,7; 132,4; 129,5; 127,8; 127,2; 125,1; 124,9; 120,5; 111,2; 109,1; 108,9; 67,7; 50,9; 28,2; 28,1; 20,1; 18,6; 17,7; 13,0;

EM (APCI)  $m/z$  403 (M+H)<sup>+</sup>;

30 Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 74,60; %H, 7,51; %N, 13,92. Encontrado: %C, 74,42; %H, 7,81; %N, 13,99.

#### Ejemplo 18

##### 7-(2-Clorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

35 Se purificó el producto según lo descrito en el Ejemplo 10 para proporcionar 1,16 g de 7-(2-clorobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, p.f. 216,0-217,5 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,90 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,17 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,8 Hz, 1H), 6,06 (s a, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,85 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,03 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H), 0,93 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

40 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,3; 152,2; 146,0; 151,4; 134,1; 132,4; 131,9; 129,2; 129,0; 128,7; 126,6; 120,6; 124,9; 111,1; 108,9; 109,3; 66,5; 50,9; 28,2; 28,1; 20,1; 18,6; 13,0; EM (APCI)  $m/z$  423 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O: %C, 68,15; %H, 6,43; %N, 13,25. Encontrado: %C, 68,14; %H, 6,42; %N, 13,13.

#### Ejemplo 19

##### 7-(2-Metoxibenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

45 Se siguió el procedimiento general de los Ejemplos 7-20 con la siguiente modificación. Tras añadir gota a gota cloruro de 2-metoxibencilo (578 mg, 3,69 mmol), se añadió bromuro de tetrabutilamonio (110 mg, 0,34 mmol). Se agitó la

reacción durante una noche. Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo secuencialmente con cloroformo:metanol 99:1 y 98:2), se recristalizó en 2-propanol (28 ml/g), se aisló por filtración y se secó durante dos días en un horno de vacío a 65 °C para proporcionar 950 mg de 7-(2-metoxibenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales blancos, p.f. 205,0-206,0 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,04 (s a, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,19 (septuplete, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,7; 156,5; 152,1; 151,3; 146,1; 132,4; 128,5; 128,2; 124,88; 124,86; 120,5; 119,8; 111,3; 110,8; 109,0; 108,8; 64,3; 55,2; 50,9; 28,2; 28,1; 20,1; 18,6; 13,1;

EM (APCI) *m/z* 419 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: %C, 71,74; %H, 7,22; %N, 13,39. Encontrado: %C, 71,80; %H, 7,25; %N, 13,36.

### Ejemplo 20

7-(4-Metoxibenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se siguió la modificación descrita en el Ejemplo 19, usando cloruro de 4-metoxibencilo (551 mg, 3,52 mmol) en lugar de bromuro de 2-metoxibencilo. Se agitó la reacción durante seis horas y se añadió una pequeña cantidad de bromuro de 4-metoxibencilo. Tras la purificación, se obtuvieron 750 mg de 7-(4-metoxibenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, p.f. 186,5-188,0 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,86 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 3H), 6,40 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

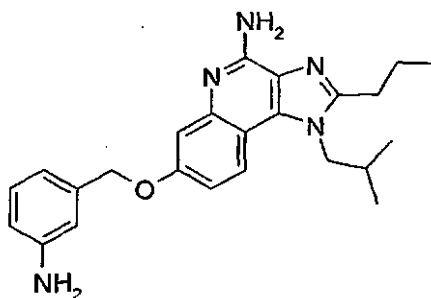
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 158,8; 156,7; 152,4; 151,8; 146,3; 132,6; 129,2; 129,0; 125,0; 121,0; 113,7; 111,7; 109,0; 108,5; 68,7; 54,9; 51,1; 28,6; 28,4; 20,8; 19,0; 13,7;

EM (APCI) *m/z* 419 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: %C, 71,74; %H, 7,22; %N, 13,39. Encontrado: %C, 71,66; %H, 7,17; %N, 13,32.

### Ejemplo 21

7-(3-Aminobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Se mezcló la 1-(2-metilpropil)-7-(3-nitrobenciloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (700 mg, 1,6 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 16, con acetonitrilo (35 ml) y se añadió platino catalítico al 5% sobre carbono. Se puso la reacción bajo presión de hidrógeno (50 psi, 3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) durante tres horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con metanol caliente. Se concentró el filtrado a presión reducida para producir 600 mg de un sólido. Se purificó el sólido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con cloroformo:metanol en proporciones que variaron de 99,5:0,5 a 98:2), se recristalizó en acetonitrilo:2-propanol 75:25, se aisló por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar 270 mg de 7-(3-aminobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales blanquecinos, p.f. 228,0-230,0 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,66-6,62 (m, 1H), 5,43 (s a, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,2 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,73 (s a, 2H), 2,86 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,34 (septuplete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157,8; 153,0; 151,4; 146,6; 146,4; 138,1; 133,8; 129,5; 125,5; 120,7; 117,6; 114,6;

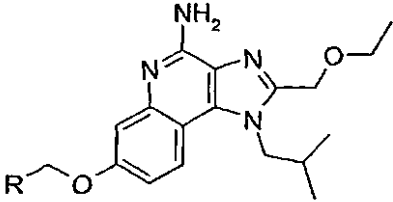

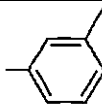
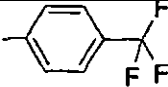
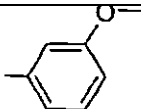
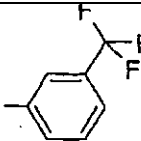
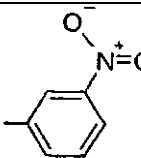
114,1; 113,5; 109,8; 108,7; 70,0; 52,4; 29,6; 29,0; 21,4; 19,7; 14,0;

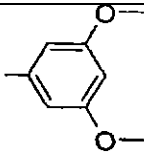
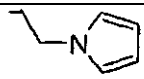
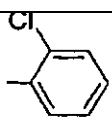
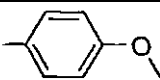
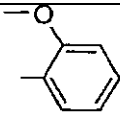
EM (APCI)  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O: %C, 71,44; %H, 7,24; %N, 17,36. Encontrado: %C, 71,67; %H, 7,08; %N, 17,22.

### Ejemplos 22-32

- 5 Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 7-20 con las siguientes modificaciones. Antes de la adición de carbonato de cesio (2 equivalentes), se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente una solución caliente de 4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (1 g, 3 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 6, en DMF (50 ml). Se usó un haluro (1,1 equivalentes) seleccionado de la siguiente tabla. Se usaron los métodos de purificación descritos en el Ejemplo 10 a menos que se indique otra cosa bajo la tabla. Debajo de la tabla, se incluyen los datos de caracterización para el producto de cada ejemplo.

Ejemplo	Haluro	R
		
22	Bromuro de 4-metilbencilo	
23	Bromuro de 3-metilbencilo	
24	Bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo	
25	Bromuro de 3-metoxibencilo	
26	Bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo	
27	Bromuro de 3-nitrobencilo	

Ejemplo	Haluro	R
28	Bromuro de 3,5-dimetoxibencilo	
29	1-(3 -Bromopropil)pirrol	
30	Cloruro de 2-clorobencilo	
31	Cloruro de 4-metoxibencilo	
32	Cloruro de 2-metoxibencilo	

**Ejemplo 22**2-Etoximetil-7-(4-metilbenciloxi)-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

5 Se usó el método general descrito para los Ejemplos 22-32 con las siguientes modificaciones. Después de la adición de bromuro de 4-metilbencilo (630 mg, 3,40 mmol), se agitó la reacción durante seis horas. Según lo determinado mediante análisis de HPLC, la reacción no se había completado y se añadió una pequeña cantidad más de bromuro de 4-metilbencilo. Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con cloroformo y luego con cloroformo:metanol en proporciones que variaron de 99:1 a 97:3), se recristalizó en 2-propanol, se aisló por filtración y se secó durante dos días en un horno de vacío a 65 °C para proporcionar 1,06 g de

10 2-etoximetil-7-(4-metilbenciloxi)-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 209,0-210,2 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,9; 2,7 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,55 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

15 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,6; 152,6; 148,9; 147,3; 137,3; 134,5; 133,8; 129,3; 128,0; 125,4; 122,0; 112,2; 109,3; 109,1; 69,3; 65,6; 64,6; 52,0; 28,9; 21,1; 19,6; 15,2;

EM (APCI) *m/z* 419 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: %C, 71,74; %H, 7,22; %N, 13,39. Encontrado: %C, 71,59; %H, 7,21; %N, 13,17.

**Ejemplo 23**20 2-Etoximetil-7-(3-metilbenciloxi)-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

25 Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 22-32 usando las siguientes modificaciones. Se disolvió 4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (310 mg, 0,97 mmol) en DMF (15 ml) con calentamiento, pero precipitó en la solución cuando se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió una solución de bromuro de 3-metilbencilo (197 mg, 1,07 mmol) en DMF (0,5 ml) seguida de carbonato de cesio sólido (643 mg, 1,97 mmol). Se añadió *N*-metilpirrolidona (1 ml) a la reacción y se agitó la reacción durante una noche. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con cloroformo:metanol), se trituró con acetonitrilo y se aisló por filtración para proporcionar 175 mg de 2-etoximetil-7-(3-metilbenciloxi)-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f.

207,0-208,0 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,92 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,99 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,6 Hz, 1H), 6,61 (s a, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,39 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 3,55 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H);

- 5 RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,1; 152,2; 148,4; 146,8; 137,4; 137,0; 133,3; 128,2; 128,2; 127,9; 124,9; 124,5; 121,5; 111,6; 108,8; 108,5; 69,0; 65,1; 64,1; 51,5; 28,4; 20,9; 19,1; 14,8;

EM (APCI)  $m/z$  419 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ : %C, 71,74; %H, 7,22; %N, 13,39. Encontrado: %C, 71,41; %H, 7,43; %N, 13,27.

#### Ejemplo 24

- 10 2-Etoximetil-1-(2-metilpropil)-7-[4-(trifluorometil)benciloxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

El producto (1,07 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 181,3-182,7 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,83 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,30 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 5,50 (s a, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,60 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,39 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

- 15 EM (APCI)  $m/z$  473 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ : %C, 63,55; %H, 5,76; %N, 11,86. Encontrado: %C, 63,43; %H, 5,68; %N, 11,79.

#### Ejemplo 25

2-Etoximetil-7-(3-metoxibenciloxi)-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

El producto (710 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 144,0-145,0 °C.

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,81 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 3H), 6,89-6,84 (m, 1H), 5,50 (s a, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,38 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,39 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,00 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): 159,8; 158,1; 151,7; 148,7; 146,9; 138,4; 134,6; 129,5; 125,5; 121,2; 119,7; 113,6; 113,5; 112,9; 109,8; 108,8; 69,8; 66,1; 65,3; 55,2; 52,7; 28,9; 19,7; 15,0;

- 25 EM (APCI)  $m/z$  435 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ : %C, 69,10; %H, 6,96; %N, 12,89. Encontrado: %C, 69,26; %H, 6,82; %N, 12,93.

#### Ejemplo 26

2-Etoximetil-1-(2-metilpropil)-7-[3-(trifluorometil)benciloxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

El producto (990 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 151,0-152,0 °C.

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,83 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67-7,48 (m, 3H), 7,33 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 5,59 (s a, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,60 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,39 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

EM (APCI)  $m/z$  473 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ : %C, 63,55; %H, 5,76; %N, 11,86. Encontrado: %C, 63,50; %H, 5,69; %N, 11,74.

- 35 **Ejemplo 27**

2-Etoximetil-1-(2-metilpropil)-7-(3-nitrobenciloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 22-32 con la siguiente modificación. El carbonato de cesio se añadió antes enfriar hasta la temperatura ambiente la solución de 4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol en DMF. El producto, 2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-7-(3-nitrobenciloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (1,00 g), se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido, p.f. 162,5-164,5 °C.

- 40

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,35 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,56 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 5,63 (s a, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,60 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,39 (septuplete,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,4; 151,9; 148,9; 148,4; 146,9; 139,1; 134,5; 133,0; 129,4; 125,6; 122,8; 122,0; 121,4; 113,3; 110,1; 108,7; 68,4; 66,1; 65,2; 52,7; 28,9; 19,7; 14,9; EM (APCI)  $m/z$  450 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ : %C, 64,13; %H, 6,05; %N, 15,58. Encontrado: %C, 64,19; %H, 5,88; %N, 15,56.

### Ejemplo 28

#### 5 7-(3,5-Dimetoxibenciloxi)-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

La reacción se llevó a cabo a la mitad de la escala del método general descrito para los Ejemplos 22-32. El producto (370 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 130,0- 131,0 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,81 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 6,64 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H), 6,42 (t,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 5,47 (s a, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,59 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,39 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,24 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,9; 158,1; 151,7; 148,8; 146,9; 139,2; 134,6; 125,5; 121,2; 113,6; 109,8; 108,9; 105,2; 99,9; 69,9; 66,1; 65,3; 55,3; 52,7; 28,9; 19,8; 15,0;

EM (APCI)  $m/z$  465 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ : %C, 67,22; %H, 6,94; %N, 12,06. Encontrado: %C, 67,17; %H, 7,27; %N, 11,91.

### 15 Ejemplo 29

#### 2-Etoximetil-1-(2-metilpropil)-7-[3-(pirrol-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 22-32 con las siguientes modificaciones. Se decantó la mezcla de reacción en agua desionizada del matraz para dejar el producto en bruto, que se aclaró con agua y se dejó secar. Tras la purificación cromatográfica, se recristalizó el producto en acetonitrilo. Tras secar el producto, se obtuvieron 730 mg de 2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-7-[3-(pirrol-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 160,0-162,0 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,80 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,99 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,6 Hz, 1H), 6,67 (t,  $J = 2,1$  Hz, 2H), 6,13 (t,  $J = 2,1$  Hz, 2H), 5,51 (s a, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 4,14 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,03 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 3,59 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,46-2,21 (m, 3H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  158,0; 151,7; 148,7; 146,9; 134,6; 125,5; 121,2; 120,6; 113,2; 109,8; 108,5; 108,1; 66,1; 65,3; 64,3; 52,7; 46,0; 31,2; 28,9; 19,7; 15,0;

EM (APCI)  $m/z$  422 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ : %C, 68,38; %H, 7,41; %N, 16,61. Encontrado: %C, 68,35; %H, 7,35; %N, 16,66.

### Ejemplo 30

#### 30 7-(2-Clorobenciloxi)-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 22-32 con la siguiente modificación. El carbonato de cesio (1,55 g, 4,77 mmol) se añadió antes de enfriar hasta la temperatura ambiente la solución de 4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (0,750 g, 2,39 mmol) en DMF (50 ml). El producto, 7-(2-clorobenciloxi)-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (810 mg), se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 211,0-212,0 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,83 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,43-7,23 (m, 4H), 7,09 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 5,45 (s a, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,59 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,40 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,9; 151,7; 148,8; 146,9; 134,6; 134,67; 132,63; 129,3; 128,8; 128,6; 126,8; 125,5; 121,2; 113,4; 110,0; 109,0; 67,2; 66,1; 65,3; 52,7; 28,9; 19,8; 15,0;

EM (APCI)  $m/z$  439 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2$ : %C, 65,67; %H, 6,20; %N, 12,76. Encontrado: %C, 65,82; %H, 6,38; %N, 12,69.

### Ejemplo 31

#### 2-Etoximetil-7-(4-metoxibenciloxi)-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

45 Se siguió la modificación descrita en el Ejemplo 19 usando cloruro de 4-metoxibencilo (548 mg, 3,50 mmol) en lugar de

cloruro de 2-metoxibencilo. El producto (1,04 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 181,0-182,5 °C.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,80 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J = 9,0; 2,6$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 5,57 (s a, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,38 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,39 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,00 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  159,3; 158,1; 151,7; 148,6; 146,9; 134,6; 129,2; 128,8; 125,4; 121,1; 113,9; 113,6; 109,7; 108,7; 69,6; 66,0; 65,2; 55,2; 52,6; 28,8; 19,7; 14,9;

EM (APCI)  $m/z$  435 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ : %C, 69,10; %H, 6,96; %N, 12,89. Encontrado: %C, 69,20; %H, 6,95; %N, 12,83.

### 10 Ejemplo 32

2-Etoximetil-7-(2-metoxibenciloxi)-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

15 Se siguió la modificación descrita en el Ejemplo 19 con la excepción de que la reacción se dejó en agitación durante dos noches. Se siguieron los métodos de purificación descritos para el Ejemplo 10 para proporcionar 820 mg de 2-etoximetil-7-(2-metoxibenciloxi)-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido blanquecino, p.f. 206,0-207,0 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,81 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 7,5; 1,6$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,30 (dt,  $J = 8,1; 1,7$  Hz, 1H), 7,08 (dd,  $J = 9,0; 2,7$  Hz, 1H), 6,98 (dt,  $J = 7,5; 1,0$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J = 8,2; 0,6$  Hz, 1H), 5,44 (s a, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,38 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,40 (septuplete,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,24 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,00 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

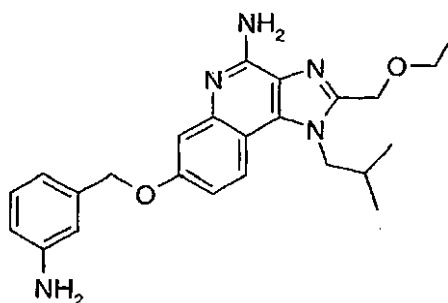
20 RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  158,4; 156,8; 151,6; 148,7; 146,9; 134,7; 128,8; 128,4; 125,4; 125,2; 121,1; 120,5; 113,7; 110,2; 109,7; 108,9; 66,1; 65,3; 65,2; 55,3; 52,7; 28,9; 19,7; 15,0;

EM (APCI)  $m/z$  435 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ : %C, 69,10; %H, 6,96; %N, 12,89. Encontrado: %C, 69,14; %H, 7,26; %N, 12,82.

### Ejemplo 33

25 7-(3-Aminobenciloxi)-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



30 Se mezcló 2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-7-(3-nitrobenciloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (980 mg, 2,2 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 27, con acetonitrilo (30 ml) y se añadió platino al 5% sobre carbono (~25 mg). Se puso la reacción bajo presión de hidrógeno (50 psi,  $3,4 \times 10^5$  Pa) durante una noche. Un análisis mediante espectrometría de masas con cromatografía de líquidos (EM-CL) indicó la presencia de material de partida, y se añadió más platino al 5% platino sobre carbono (~25 mg). Se puso la reacción bajo presión de hidrógeno (50 psi,  $3,4 \times 10^5$  Pa) durante tres horas más. Un análisis de EM-CL volvió a indicar que la reacción estaba incompleta; metanol (100 ml) y se añadió platino al 5% sobre carbono (200 mg). Se puso la reacción bajo presión de hidrógeno (50 psi,  $3,4 \times 10^5$  Pa) durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, se lavó la torta de filtro con metanol caliente, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir un sólido. Se purificó el sólido por cromatografía en columna sobre gel de sílice (45 g, eluyendo con cloroformo:metanol en proporciones que variaron de 99:1 a 95:5) para proporcionar dos productos. Se recristalizó el primer producto en 2-propanol para proporcionar 90 mg de 7-(3-aminobenciloxi)-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de cristales blanquecinos, p.f. 228,0-230,0 °C.

40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,91 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,05- 6,95 (m, 2H), 6,67-6,48 (m, 5H), 5,11 (s a, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,38 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,55 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,23 (septuplete,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,91 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);



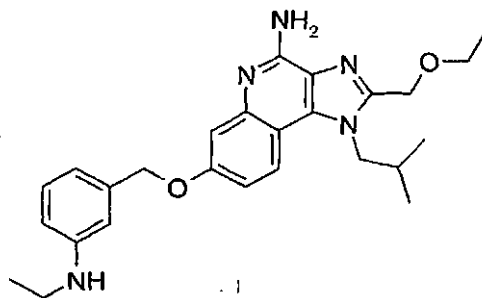
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,7; 152,6; 149,1; 148,8; 147,3; 138,2; 133,8; 129,2; 125,4; 122,0; 115,1; 113,6; 112,9; 112,1; 109,2; 109,0; 69,9; 65,6; 64,6; 52,0; 28,9; 19,6; 15,3;

EM (APCI)  $m/z$  419 (M+H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ : %C, 68,71; %H, 6,97; %N, 16,69. Encontrado: %C, 68,70; %H, 7,02; %N, 16,52.

## 5 Ejemplo 34

2-Etoximetil-7-(3-etilaminobenciloxi)-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



El segundo producto obtenido en el Ejemplo 33 tras la purificación cromatográfica se aisló en forma de un sólido de color castaño, p.f. 60,0-65,0 °C.

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,91 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,98 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,7 Hz, 1H), 6,65-6,60 (m, 4H), 6,49 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,3 Hz, 1H), 5,57 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,55 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,17-1,11 (m, 6H), 0,91 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,8; 152,5; 149,4; 148,9; 147,0; 138,1; 133,9; 129,3; 125,3; 122,0; 114,9; 112,2; 111,5; 111,2; 109,2; 108,9; 70,0; 65,6; 64,5; 52,0; 37,6; 28,9; 19,6; 15,3; 14,7;

- 15 EM (APCI)  $m/z$  448 (M+H) $^+$ .

## Ejemplos 35-40

### Parte A

- Se mezclaron 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (60,3 g, 0,188 mol), preparada como se describe en las Partes A-G del Ejemplo 1 y paladio al 10% sobre carbono (10 g) con etanol (500 ml). A continuación, se añadieron formiato de amonio (101,53 g, 1,61 mol) y etanol (500 ml), y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante dos horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente lentamente y se agitó durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con etanol (1 l), metanol (2 l) y diclorometano (2 l). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida para proporcionar un sólido de color castaño, que se trituró con etanol frío y se aisló por filtración para producir 30 g de 1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de sólido granulado de color castaño.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,12 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 9,3$ ; 2,5 Hz, 1H), 4,36 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,88 (sextuplete,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,03 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,92 (d,  $J = 7,1$  Hz, 6H).

### Parte B

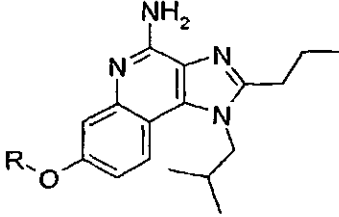
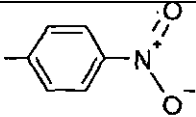
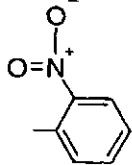
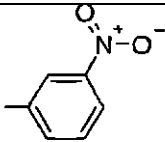
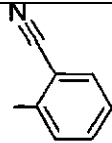
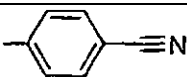
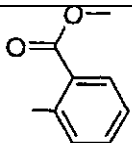
- 30 Se agitaron 1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (1 equivalente) y carbonato de cesio (1,6 equivalentes) en DMF. Se añadió el fluorobenceno (1,6 equivalentes) indicado en la tabla que figura a continuación en una porción, y se calentó la reacción a 65 °C durante 16 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se repartió el residuo entre agua y diclorometano. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas secuencialmente con agua (x 2) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite negro. Se purificó el aceite por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo:hexanos 50:50) para proporcionar un sólido.

### Parte C

- 40 Se añadió mCPBA (1,2 equivalentes) a una solución del material de la Parte B en cloroformo. Se agitó la reacción durante una hora y después se vertió en carbonato sódico acuoso saturado y se agitó durante 20 minutos. Se extrajo la capa acuosa con cloroformo. Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

## Parte D

- 5 Se disolvió el residuo de la Parte C en diclorometano. Se añadió hidróxido de amonio, seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,5 equivalentes). Se agitó la reacción durante 16 horas y después se diluyó con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con hidróxido de amonio acuoso (100 ml). Se extrajeron las fracciones acuosas combinadas con diclorometano. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Debajo de la tabla, se describe la purificación y caracterización del producto para cada ejemplo.

		
Ejemplo	Fluorobenceno	R
35	1 -Fluoro-4-nitrobenceno	
36	1 -Fluoro-2-nitrobenceno	
37	1 -Fluoro-3-nitrobenceno	
38	2-Fluorobenzonitrilo	
39	4-Fluorobenzonitrilo	
40	2-Fluorobenzoato de metilo	

10 **Ejemplo 35**

1-(2-Metilpropil)-7-(4-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se siguió la Parte B de los métodos generales descritos para los Ejemplos 35-40 usando 2,00 g de 1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol para proporcionar 2,33 g de

1-(2-metilpropil)-7-(4-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color amarillo. Las Partes C y D de los métodos generales descritos para los Ejemplos 35-40 se reemplazaron por el siguiente procedimiento. Se añadió mCPBA (0,853 g, 2,97 mmol) en una porción a una solución de 1-(2-metilpropil)-7-(4-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,00 g, 2,47 mmol) en cloroformo (17 ml), y se agitó la reacción durante 30 minutos. A continuación, se añadió hidróxido de amonio (17 ml), seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,710 g, 3,70 mmol). Se agitó la reacción durante 16 horas y después se diluyó con diclorometano. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las soluciones orgánicas combinadas secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. Se recrystalizó el sólido en acetonitrilo para proporcionar 0,680 g de 1-(2-metilpropil)-7-(4-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido cristalino de color pardo rojizo, p.f. 209-211 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,29-8,24 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 9,0; 2,8 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,35 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,24-2,10 (m, 1H), 1,86 (sextuplete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

EM (IEN) *m/z* 420,2042 (420,2036 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, M+H).

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 65,86; %H, 6,01; %N, 16,70. Encontrado: %C, 65,47; %H, 5,79; %N, 17,00.

### Ejemplo 36

1-(2-Metilpropil)-7-(2-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de gel de sílice de 35 g (RediSep, ISCO, malla 230-400, 13,5 cm x 2,7 cm de diámetro) conectado a un sistema de bombeo en gradiente, un detector UV de 254 nm y un colector de fracciones (sistema COMBIFLASH Sg100c de ISCO). Se equilibró la columna con diclorometano y se inyectó la mezcla de reacción sobre la columna. Se eluyó la mezcla a 35 ml/minuto con un programa de gradiente lineal que consistía en diclorometano al 100% a metanol al 2%/diclorometano durante cinco minutos, manteniendo el metanol al 2%/diclorometano durante cinco minutos y luego eluyendo con metanol al 7%/diclorometano hasta que no se pudo detectar más compuesto. Se examinaron las fracciones mediante CCF, y se combinaron y concentraron las que contenían el compuesto deseado. Tras la purificación cromatográfica, se recrystalizó el producto en acetonitrilo para proporcionar 0,079 g de 1-(2-metilpropil)-7-(2-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas de color amarillo, p.f. 207-208,5 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,09 (dd, *J* = 8,1; 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,0; 1,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,9; 2,7 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,32 (ad, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = -7,5 Hz, 2H), 2,16 (septuplete, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,85 (sextuplete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 154,2; 153,3; 152,4; 149,0; 146,2; 141,4; 134,9; 132,3; 126,0; 125,5; 124,3; 122,1; 121,5; 113,5; 112,6; 111,7; 51,2; 28,7; 28,5; 20,8; 19,1; 13,7.

EM (IEN) *m/z* 420,2028 (420,2036 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, M+H).

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 65,86; %H, 6,01; %N, 16,70. Encontrado: %C, 65,74; %H, 5,83; %N, 16,78.

### Ejemplo 37

1-(2-Metilpropil)-7-(3-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se recrystalizó el producto en bruto en acetonitrilo para proporcionar 1-(2-metilpropil)-7-(3-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido cristalino de color amarillo, p.f. 198-200 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,77 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 9,1; 2,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,17 (septuplete, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,86 (sextuplete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,8; 153,5; 153,3; 152,4; 148,8; 146,4; 132,4; 131,3; 126,1; 124,8; 122,3; 117,9; 115,1; 113,5; 112,2; 112,1; 51,2; 28,8; 28,6; 20,9; 19,1; 13,8.

EM (IEN) *m/z* 420,2052 (420,2036 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, M+H).

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 65,86; %H, 6,01; %N, 16,70. Encontrado: %C, 65,61; %H, 5,91; %N, 16,60.

### Ejemplo 38

2-[4-Amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]benzonitrilo

Se recristalizó el producto en bruto en etanol para producir 2-[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]benzonitrilo en forma de cristales de color castaño, p.f. 230-232 °C.

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,04 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,8; 1,6 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,32 (at, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,61 (s, 2H), 4,34 (ad, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,17 (septuplete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,85 (sextuplete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 158,7; 153,4; 153,3; 152,4; 146,3; 135,2; 134,1; 132,3; 126,1; 123,8; 122,2; 118,2; 115,9; 114,6; 113,2; 112,1; 103,1; 51,2; 28,7; 28,5; 20,8; 19,1; 13,7.

- 10 EM (IEN) *m/z* 400,2143 (400,2137 calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O, M+H).

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O: %C, 72,16; %H, 6,31; %N, 17,53. Encontrado: %C, 71,93; %H, 6,35; %N, 17,61.

**Ejemplo 39**4-[4-Amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]benzonitrilo

- 15 Se recristalizó el producto en bruto en etanol para proporcionar 4-[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]benzonitrilo en forma de cristales de color castaño, p.f. 223-225 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 9,3; 2,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,17 (septuplete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,86 (sextuplete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

- 20 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 161,1; 153,4; 152,7; 152,4; 146,3; 134,5; 132,3; 126,1; 122,2; 118,7; 118,2; 115,7; 113,8; 112,3; 105,0; 51,2; 28,7; 28,5; 20,8; 19,1; 13,7.

EM (IEN) *m/z* 400,2138 (400,2137 calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O, M+H).

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O: %C, 72,16; %H, 6,31; %N, 17,53. Encontrado: %C, 71,90; %H, 6,32; %N, 17,37.

**Ejemplo 40**

- 25 2-[4-Amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]benzoato de metilo

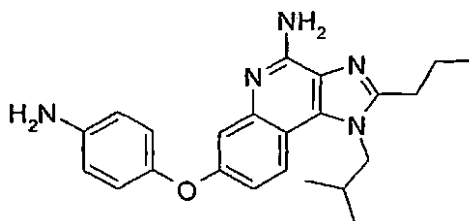
Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol en proporciones que variaron de 98:2 a 95:5) y luego se recristalizó en acetonitrilo para proporcionar 2-[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]benzoato de metilo en forma de cristales de color castaño, p.f. 167-168,5 °C.

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,97-7,94 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,6; 1,8 Hz, 1H), 7,63 (ddd, *J* = 7,8; 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 7,4; 7,4; 1,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,7; 1,2 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 4,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,15 (septuplete, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,84 (sextuplete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

- 35 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 155,9; 154,9; 153,0; 152,2; 146,2; 134,0; 132,5; 131,3; 125,7; 124,1; 123,3; 121,7; 121,5; 112,5; 110,8; 52,0; 51,2; 28,7; 28,5; 20,9; 19,1; 13,8.

EM (IEN) *m/z* 433,2238 (433,2240 calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, M+H).

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>•0,6H<sub>2</sub>O: %C, 67,73; %H, 6,64; %N, 12,64. Encontrado: %C, 67,75; %H, 6,40; %N, 12,66.

**Ejemplo 41**7-(4-Aminofenoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se añadió cloruro de níquel (II) (0,044 g, 0,34 mmol) a una solución de 1-(2-metilpropil)-7-(4-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,436 g, 1,04 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 35, en diclorometano:metanol 20:80 (30 ml). Se añadió borohidruro sódico (0,300 g) en pequeñas porciones a la solución resultante, y se agitó la reacción durante 25 minutos. Se formó un sólido en la reacción, y se retiró por filtración, concentrándose el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en cloroformo, y la lavó la solución resultante con agua. Se agitó la solución orgánica con resina de intercambio iónico AMBERLITE IRA-756 durante 30 minutos, y luego se retiró la resina por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un cartucho de gel de sílice de 10 g (RediSep, ISCO, malla 230-400) conectado a un sistema de bombeo en gradiente, un UV detector de 254 nm y un colector de fracciones (sistema COMBIFLASH Sg100c de ISCO). Se equilibró la columna con metanol al 1% en diclorometano y se inyectó la mezcla de reacción sobre la columna. Se eluyó la mezcla a 35 ml/minuto, con un programa de gradiente lineal que consistía en metanol al 1%/diclorometano a metanol al 5%/diclorometano durante cinco minutos y manteniendo el metanol al 5%/diclorometano para eluir el compuesto deseado. Se examinaron las fracciones mediante CCF y se combinaron y se concentraron las que contenían el compuesto deseado. Luego se recristalizó el producto en acetonitrilo para producir 0,242 g de 7-(4-aminofenoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido cristalino de color castaño, p.f. 190-191 °C.

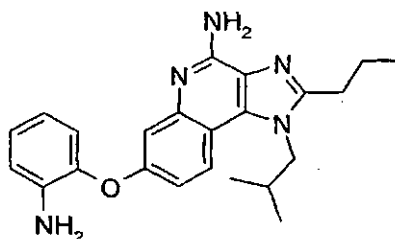
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,9-6,79 (m, 4H), 6,64-6,59 (m, 2H), 6,39 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,84 (sextuplete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

EM (IEN) *m/z* 390,2290 (390,2294 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O, M+H).

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O: %C, 70,93; %H, 6,99; %N, 17,98. Encontrado: %C, 70,70; %H, 6,81; %N, 17,88.

#### Ejemplo 42

7-(2-Aminofenoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Se siguió una modificación del método general descrito en el Ejemplo 41 usando 1-(2-metilpropil)-7-(2-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, preparada como se describe en el Ejemplo 36, en lugar de 1-(2-metilpropil)-7-(4-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina. Cuando se completó la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con metanol y metanol:diclorometano. Tras el tratamiento con la resina de intercambio iónico, se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol en proporciones que variaron de 98:2 a 94:6). Se recristalizó el sólido céreo de color blanco en acetonitrilo para producir 0,150 g de 7-(2-aminofenoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color castaño, p.f. 197-199 °C.

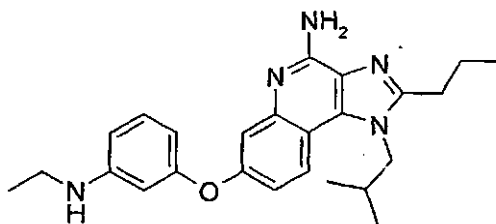
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,98-6,82 (m, 5H), 6,58 (ddd, *J* = 7,5; 7,5; 1,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,15 (septuplete, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,84 (sextuplete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

EM (APCI) *m/z* 390 (M+H)<sup>+</sup>.

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O: %C, 70,93; %H, 6,99; %N, 17,98. Encontrado: %C, 70,91; %H, 7,06; %N, 17,70.

#### Ejemplo 43

7-(3-Etilaminofenoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.



Se agitó 1-(2-metilpropil)-7-(3-nitrofenoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,254 g, 0,606 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 37, en etanol (10 ml) y se añadió platino al 5% sobre carbono (0,025 g). Se puso la reacción bajo una presión positiva de hidrógeno y se agitó durante una hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol en proporciones que variaron de 98:2 a 95:5). Se recrystalizó el producto en acetonitrilo para proporcionar 0,032 g de 7-(3-etilaminofenoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales cuadrados de color naranja, p.f. 168-174 °C.

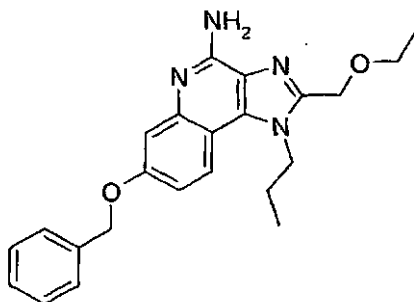
10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,95 (dd, *J* = 2,4; 8,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,37-6,33 (m, 1H), 6,24 (m, 2H), 5,71-5,68 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,84 (sextuplete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

EM (IEN) *m/z* 418,2614 (418,2607 calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O, M+H).

15 Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O: %C, 71,91; %H, 7,48; %N, 16,77. Encontrado: %C, 71,80; %H, 7,49; %N, 16,89.

#### Ejemplo 44

7-Benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



20 Se siguieron los métodos generales descritos en el Ejemplo 1. Se usó propilamina en lugar de isobutilamina en la Parte E y cloruro de etoxiacetilo en lugar de ortobutirato de trimetilo en la Parte G. Se recrystalizó el producto en bruto en acetonitrilo para proporcionar 7-benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido floculante de color blanco, p.f. 188-189 °C.

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52-7,30 (m, 5H), 7,13 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,49-4,44 (m, 2H), 3,54 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

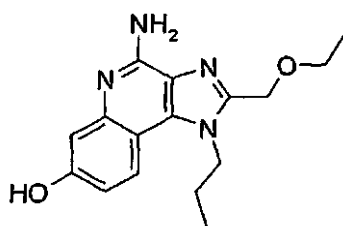
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,3; 152,3; 148,1; 146,9; 137,2; 133,4; 128,4; 127,7; 127,6; 124,9; 121,3; 111,9; 108,9; 108,7; 69,1; 65,3; 64,2; 46,6; 23,0; 14,9; 10,7.

EM (IEN) *m/z* 391,2134 (391,2117 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, M+H<sup>+</sup>).

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: %C, 70,75; %H, 6,71; %N, 14,35. Encontrado: %C, 70,49; %H, 6,57; %N, 14,22.

#### 30 Ejemplo 45

4-Amino-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol



Se mezcló 7-benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (3,9 g, 9,99 mmol), preparada en el Ejemplo 44, con etanol y se añadió a un matraz Parr cargado con paladio al 10% sobre carbono (0,390 g) en etanol. Se puso el matraz bajo presión de hidrógeno y se agitó durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con DMF caliente. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se recristalizó el residuo en metanol para producir 2,4 g de 4-amino-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de un sólido de color blanco, p.f. >250 °C.

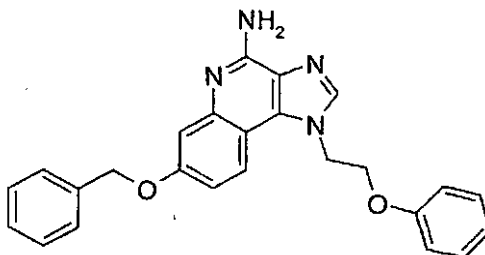
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,50 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,81 (dd,  $J = 8,8; 2,6$  Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,47-4,41 (m, 2H), 3,54 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,15 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,00 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  156,4; 152,1; 147,7; 147,1; 133,6; 124,5; 121,2; 112,0; 109,8; 107,9; 65,2; 64,2; 46,6; 23,0; 14,9; 10,7;

Anál. calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ : %C, 63,98; %H, 6,71; %N, 18,65. Encontrado: %C, 63,71; %H, 6,48; %N, 18,53.

#### Ejemplo 46

##### 15 7-Benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



#### Parte A

Se añadió trietilamina (8,93 ml, 64,1 mmol) a una solución de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (13,45 g, 42,7 mmol), preparada en las Partes A-D del Ejemplo 1, en diclorometano (250 ml). Se añadió 2-fenoxietilamina (6,15 ml, 47,0 mmol) gota a gota durante un periodo de diez minutos, y se agitó la mezcla de reacción durante tres horas a temperatura ambiente. Se añadió agua destilada (200 ml) a la solución, y se lavó la capa acuosa con diclorometano (2 x 200 ml). Se secaron las soluciones orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido. Se lavó el sólido con hexanos, se aisló por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 17,14 g de (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-fenoxietil)amina en forma de un sólido de color amarillo.

#### Parte B

Se disolvió (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-fenoxietil)amina (14,24 g, 34,28 mmol) en tolueno (900 ml) con calentamiento y se añadió a un recipiente Parr cargado con platino al 5% sobre carbono (6,7 g, 34,28 mmol) y tolueno (100 ml). Se puso el recipiente bajo presión e hidrógeno (35 psi,  $2,4 \times 10^5$  Pa) y se agitó durante dos horas. Se retiró el catalizador por filtración, y se lavó con hexanos y diclorometano. Se concentró el filtrado a presión reducida, y el residuo se recristalizó en metanol, se aisló por filtración, se lavó con hexanos y se secó a alto vacío para proporcionar 13,82 g de 7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)quinolin-3,4-diamina en forma de un sólido.

#### Parte C

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió dietoximacetato de etilo (3,0 ml, 18 mmol) gota a gota a una solución de 7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)quinolin-3,4-diamina (3,0 g, 7,8 mmol) en tolueno (30 ml), y se calentó la reacción a reflujo durante tres horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta que quedó un pequeño volumen de disolvente. Se añadieron hexanos, y se enfrió la mezcla resultante durante 20 minutos en un refrigerador. Se formó un precipitado, que se aisló por filtración, se lavó con hexanos y se secó durante una noche a presión reducida para proporcionar 3,12 g de 7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido.

## Parte D

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 3. Se añadió mCPBA (1,5 g, 5,1 mmol, pureza del 60%) en porciones durante un periodo de 30 minutos a una solución de 7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,0 g, 5,1 mmol) en cloroformo (80 ml), y se agitó la reacción durante 24 horas. Tras el procesamiento, se obtuvieron 1,59 g de 7-benciloxi-5-óxido-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

## Parte E

Se usó una modificación del método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 para tratar la 7-benciloxi-5-óxido-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,59 g, 3,86 mmol). Se añadió cloroformo (10 ml) para ayudar a mantener el material de partida en disolución. Se agitó la reacción con isocianato de tricloroacetilo (0,6 ml, 5 mmol) durante 4,5 horas. Tras la reacción con metóxido sódico, se formó un precipitado de color castaño, que se aisló por filtración, se lavó con hexanos y se secó durante una noche en un horno de vacío. A continuación, se agitó el sólido con agua durante una noche, se aisló por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar 0,94 g de 7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo castaño, p.f. 200,3-200,9 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,93-6,82 (m, 3H), 6,53 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,00 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,41 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H);

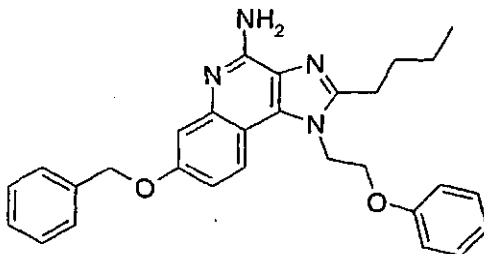
RMN de <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 158,2; 157,7; 152,8; 147,1; 142,9; 137,6; 132,8; 129,9; 128,8; 128,1; 128,0; 127,0; 122,2; 121,4; 114,8; 112,1; 109,5; 108,9; 69,5; 66,7; 46,3;

EM (IE) 410,1749 (410,1743 calc. para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>);

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0,25 H<sub>2</sub>O: %C, 72,36; %H, 5,47; %N, 13,50. Encontrado: %C, 72,26; %H, 5,35; %N, 13,47.

**Ejemplo 47**

7-Benciloxi-2-butil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió ortoalderato de trimetilo (2,7 ml, 16 mmol) gota a gota a una solución de 7-benciloxi-*N*'-(2-fenoxietil)quinolin-3,4-diamina (3,0 g, 7,8 mmol), preparada como se describe en las Partes A y B del Ejemplo 46, en xilenos (30 ml), y se calentó la reacción a reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se formó un precipitado que se aisló por filtración, se lavó con hexanos y se secó durante dos horas en un horno de vacío para proporcionar 2,96 g de 7-benciloxi-2-butil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

## Parte B

Se usó el método general descrito en la Parte D del Ejemplo 46 para convertir 7-benciloxi-2-butil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,0 g, 2,2 mmol) en 1,0 g de 7-benciloxi-2-butil-5-óxido-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

## Parte C

Se usó una modificación del método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 para tratar 7-benciloxi-2-butil-5-óxido-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,0 g, 2,1 mmol). Un análisis de CCF indicó que la reacción con isocianato de tricloroacetilo (1,35 ml, 11,3 mmol) estaba incompleta tras dos horas, y se añadió más isocianato de tricloroacetilo (1 ml) y se agitó durante una hora. Tras la reacción con metóxido sódico, se formó un precipitado de color castaño y se agitó la mezcla durante dos días. Se aisló el precipitado por filtración, se recrystalizó en etanol, se aisló por filtración, se lavó con hexanos y se secó durante una noche en un horno de vacío para proporcionar 0,63 g de 7-benciloxi-2-butil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido



cristalino de color blanco, p.f. 188,0-189,0 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,06 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,51-7,19 (m, 7H), 7,14 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,98-6,87 (m, 4H), 6,36 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,91 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 4,40 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H);

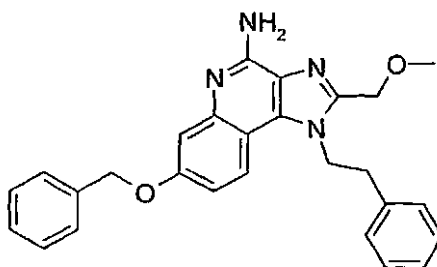
5 RMN de  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 158,2; 157,3; 153,5; 152,3; 146,9; 137,7; 133,3; 129,9; 128,8; 128,1; 128,0; 125,4; 121,7; 121,4; 114,6; 112,1; 109,5; 109,0; 69,5; 66,7; 44,6; 29,8; 26,6; 22,4; 14,2;

EM (IE)  $m/z$  466,2362 (466,2369 calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ ).

Anál. calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : %C, 74,08; %H, 6,52; %N, 11,92. Encontrado: %C, 74,11; %H, 6,43; %N, 11,88.

#### Ejemplo 48

10 7-Benciloxi-2-metoximetil-1-fenetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



#### Parte A

15 Se siguió el método general descrito en la Parte A del Ejemplo 46 usando fenetilamina (9,8 g, 81 mmol) en lugar de 2-fenoxietilamina. Se agitó la reacción durante seos horas y tras el procesamiento, se obtuvieron 9,9 g de (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)(fenetil)amina.

#### Parte B

Se usó el método general descrito en la Parte B del Ejemplo 46 para convertir (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)(fenetil)amina (6,2 g, 16 mmol) en 7-benciloxi- $N^1$ -(fenetil)quinolin-3,4-diamina.

#### Parte C

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución del material de la Parte B en diclorometano (150 ml) hasta  $\sim 0$  °C, y se añadió piridina (10 ml). A continuación, se añadió una solución de cloruro de metoxiacetilo (1,67 g, 15,4 mmol) en diclorometano (40 ml) gota a gota, y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta que el análisis de CCF indicó la desaparición del material de partida. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se mezcló el residuo con tolueno y se calentó a reflujo en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark  
25 hasta que un análisis de CCF indicó que la reacción se había completado. Se retiró el tolueno a presión reducida. Se repartió el residuo entre diclorometano (300 ml) y agua (100 ml). Se concentró la capa orgánica a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo:metanol 95:5 que contenía una pequeña cantidad de trietilamina) para proporcionar 4,1 g de 7-benciloxi-2-metoximetil-1-fenetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

#### 30 Parte D

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 3 para convertir 7-benciloxi-2-metoximetil-1-fenetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (4,1 g, 9,7 mmol) en 7-benciloxi-2-metoximetil-5-óxido-1-fenetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. Se usó diclorometano (50 ml) como disolvente, y la reacción finalizó tras cuatro horas. Se usó el material sin purificación.

#### 35 Parte E

Se siguió el método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 usando el material de la Parte D. Se aisló el precipitado de la reacción por filtración, se lavó con metanol y se recristalizó en metanol para proporcionar 1,7 g de 7-benciloxi-2-metoximetil-1-fenetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f. 195-197 °C.

40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,06 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,44-7,26 (m, 6H), 7,18-7,14 (m, 3H), 7,06 (dd,  $J = 9,0; 2,5$  Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,75 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,12 (t,  $J = 7,2$  Hz,

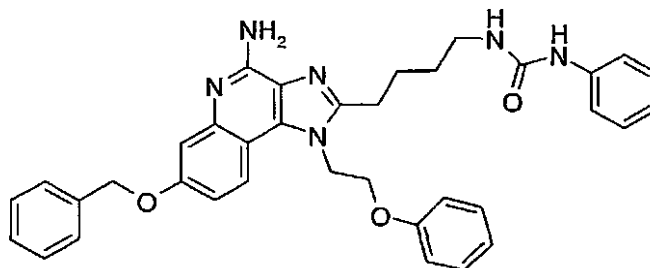
2H);

EM (APCI)  $m/z$  439 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: %C, 73,95; %H, 5,98; %N, 12,78. Encontrado: %C, 74,05; %H, 5,80; %N, 12,64.

### Ejemplo 49

#### 5 N-{4-[4-Amino-7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]butil}-N'-fenilurea



#### Parte A

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de ácido 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)valérico (1,50 g, 6,91 mmol) en dicloroetano (30 ml) hasta -25 °C. Se añadieron trietilamina (2,40 ml, 17,2 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,85 ml, 6,91 mmol), y se agitó la reacción durante tres horas, tiempo durante el cual la temperatura ascendió hasta -10 °C. Se añadió 7-benciloxi-*N*'-(2-fenoxietil)quinolin-3,4-diamina (0,850 g, 2,20 mmol), preparada como se describe en las Partes A-B del Ejemplo 46, en una porción seguida de una cucharada pequeña de 4-dimetilaminopiridina. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche, y luego se calentó a reflujo durante tres horas. Se lavó la solución de reacción con bicarbonato sódico saturado, agua (x 2) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo secuencialmente con cloroformo:metanol 98:2 y 95:5) para producir un sólido. Se trató el sólido con dietiléter y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,03 g de {4-[7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]butil}carbamato de *terc*-butilo en forma de un polvo de color blanco.

#### 20 Parte B

Se añadió mCPBA (pureza del 77%, 0,36 g, 1,6 mmol) a una solución de {4-[7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]butil}carbamato de *terc*-butilo (0,89 g, 1,6 mmol) en diclorometano (50 ml), y se agitó la reacción durante 2,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió más mCPBA (150 mg) y se agitó la reacción durante dos noches. Se lavó la solución con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,90 g de (4-[7-benciloxi-5-óxido-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]butil}carbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color castaño.

#### Parte C

Se siguió el método general descrito en la Parte I del Ejemplo 1 usando {4-[7-benciloxi-5-óxido-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]butil}carbamato de *terc*-butilo (0,890 g, 1,53 mmol) como el material de partida. Tras el procesamiento, se obtuvo {4-[4-amino-7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]butil}carbamato de *terc*-butilo (823 mg) y se usó sin purificación.

#### Parte D

35 Se añadió una solución de ácido clorhídrico (5 ml de 1,5 M en etanol) a una mezcla de {4-[4-amino-7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]butil}carbamato de *terc*-butilo (823 mg, 1,41 mmol) y etanol. Se calentó la reacción a reflujo durante 30 minutos y se volvió homogénea. Se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se recrystalizó en metanol, se aisló por filtración, se lavó con dietiléter y se secó a presión reducida para proporcionar 534 mg de 2-(4-aminobutil)-7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de cristales amarillos.

#### Parte E

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una mezcla de 2-(4-aminobutil)-7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,40 g, 0,83 mmol) y piridina (10 ml) hasta 0 °C y se añadió isocianato de fenilo (91 µl, 0,84 mmol). Se agitó la reacción durante una hora y se añadió más isocianato de fenilo (10 µl). Se agitó la reacción durante una hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo

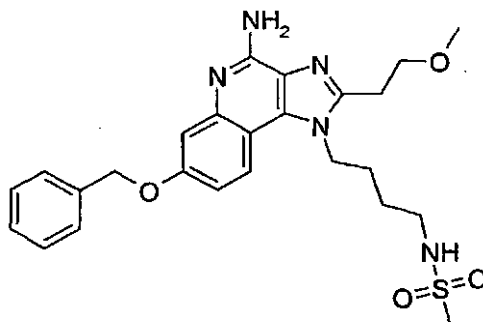
se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con cloroformo:metanol 95:5), se recristalizó en tolueno y se secó en un horno de vacío para proporcionar 150 mg de *N*-{4-[4-amino-7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]butil}-*N'*-fenilurea en forma de un sólido cristalino de color blanco, p.f. 186,3-186,9 °C.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,41 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,23-7,18 (m, 4H), 7,13 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,80 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,42 (s, 2H), 6,19 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,62 (m, 2H);

EM (CI)  $m/z$  601,2935 (calc. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$  601,2927, M + H).

### Ejemplo 50

- 10 *N*-{4-[4-Amino-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil} metanosulfonamida



#### Parte A

- 15 Se añadió *N*-(4-aminobutil)carbamato de *tert*-butilo (22,01 g, 116,9 mmol) a una solución de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (36,80 g, 116,9 mmol), preparada en las Partes A-D del Ejemplo 1, en agua destilada. Se calentó la reacción a 80 °C durante 1,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. No se completó la reacción, y se añadió trietilamina (16 ml, 115 mmol). Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se formó un precipitado que se aisló por filtración y se lavó con hexanos para proporcionar 39,92 g de [4-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

#### 20 Parte B

- 25 Se disolvió [4-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)butil]carbamato de *tert*-butilo (39,92 g, 85,57 mmol) en tolueno (1.700 ml) y se añadió a un recipiente Parr cargado con platino al 5% sobre carbono (3,9 g) y un pequeño volumen de tolueno. Se puso el recipiente bajo presión de hidrógeno (50 psi,  $3,4 \times 10^5$  Pa). Se reemplazó el hidrógeno tres veces, y se agitó la reacción durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con etanol (700 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 28,62 g de [4-[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-ilamino]butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color pardo.

#### Parte C

- 30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de {4-[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-ilamino]butil}carbamato de *tert*-butilo (28,62 g, 65,5 mmol) en diclorometano (1 l) hasta ~0 °C; y se añadió trietilamina (10,0 ml, 72,1 mmol). Se añadió cloruro de metoxipropionilo (8,57 ml, 78,6 mmol) gota a gota, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante dos horas. Se retiraron los volátiles a presión reducida, y se disolvió el residuo en etanol (840 ml). Se añadió trietilamina (33 ml), y se calentó la reacción a reflujo durante una noche y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se retiraron los volátiles a presión reducida para proporcionar 30,77 g
- 35 {4-[7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación.

#### Parte D

- 40 Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 3 usando {4-[7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *tert*-butilo (9,08 g, 17,9 mmol) en lugar de 7-benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. Durante un periodo de 28 horas, se añadieron tres equivalentes de mCPBA. Tras el procedimiento de elaboración, se obtuvieron 8,07 g de {4-[7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *tert*-butilo

#### Parte E

Se siguió el método general descrito en la Parte I del Ejemplo 1 usando {4-[7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *terc*-butilo (8,07 g, 15,5 mmol) como el material de partida. Tras el procesamiento, se obtuvo {4-[4-amino-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *terc*-butilo (8,00 g) en forma de un aceite transparente de color pardo y se usó sin purificación.

#### Parte F

Se añadió una solución de ácido clorhídrico (9,25 ml de 2 M) en etanol a {4-[4-amino-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *terc*-butilo (2 g, 4 mmol), y se calentó la reacción a 70 °C durante 5 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se burbujeó gas de nitrógeno a través de la solución durante una noche. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se trituró el residuo con dietiléter para proporcionar sólido pegajoso, que se disolvió en agua y se trató con hidróxido de amonio concentrado hasta que se alcanzó un pH 11. Se extrajo la solución con diclorometano varias veces y los extractos combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(4-aminobutil)-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un aceite color pardo oscuro.

#### Parte G

Se añadió trietilamina (0,89 ml, 6,4 mmol) a una solución de 1-(4-aminobutil)-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (2,55 g, 6,07 mmol) en acetonitrilo anhidro (255 ml), y se calentó la mezcla hasta que se volvió homogénea. Se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió lentamente anhídrido metanosulfónico (1,11 g, 6,38 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante cuatro horas, y se retiró el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo, y se lavó la solución resultante con bicarbonato sódico acuoso. Se lavó la solución acuosa una vez con acetato de etilo, y se secaron las soluciones orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el producto en bruto en etanol y se secó durante 24 horas en un horno de vacío a 85 °C para proporcionar 0,350 g de *N*-{4-[4-amino-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color pardo, p.f. 144,5 - 147,6 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,96 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,00 (m, 2 H), 6,47 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,16 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,97 (c, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,81 (quintuplete, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,59 (quintuplete, *J* = 7,5 Hz, 2H);

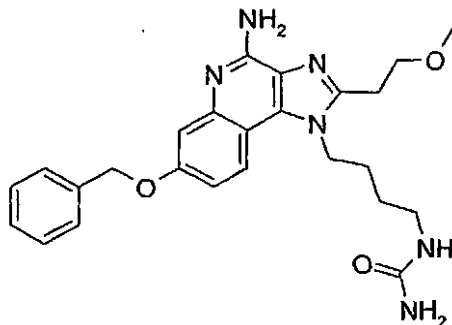
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,4; 152,2; 150,2; 146,7; 137,6; 133,0; 128,8; 128,1; 127,9; 125,4; 121,5; 112,3; 109,3; 108,8; 70,5; 69,4; 58,4; 44,8; 42,4; 39,5; 27,4; 27,3; 26,7;

EM (IEN) *m/z* 498,2159 (calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 498,2175, M + H);

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: %C, 60,34; %H, 6,28; %N, 14,07. Encontrado: %C, 60,45; %H, 6,16; %N, 13,69.

#### Ejemplo 51

*N*-{4-[4-Amino-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}urea



Se siguió el método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 usando {4-[7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}carbamato de *terc*-butilo (17,18 g, 33,00 mmol), preparado como se describe en las Partes A-D del Ejemplo 50, como el material de partida. Tras la reacción con metóxido sódico, se aisló el precipitado de reacción por filtración para proporcionar 0,267 g de *N*-{4-[4-amino-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}urea en forma de un polvo de color amarillo, p.f. 169,6-170,70 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,91 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,127(d, *J* = 2,7 Hz,

1H), 7,00 (dd,  $J = 9; 2,7$  Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 5,94 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 5,39 (s a, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,47 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,80 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,35 (s a, 3H), 3,15 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,00 (c,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 1,75 (quintuplete,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,49 (quintuplete,  $J = 8,1$  Hz, 2H);

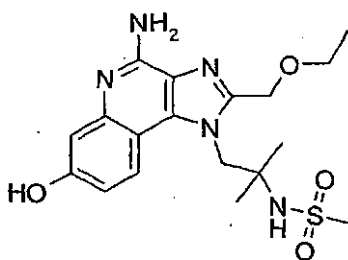
5 RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO):  $\delta$  159,0; 157,3; 152,3; 150,2; 146,8; 137,7; 133,0; 128,8; 128,1; 127,9; 125,4; 121,4; 112,3; 109,3; 108,9; 70,5; 69,4; 58,4; 44,9; 27,5; 27,5;

EM (APCI)  $m/z$  463 (M + H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ : %C, 64,92; %H, 6,54; %N, 18,17. Encontrado: %C, 64,26; %H, 6,52; %N, 17,66.

### Ejemplo 52

*N*-[2-(4-Amino-2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida



10

#### Parte A

15 Se trató 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (14,5 g, 46,0 mmol) usando el método general descrito en la Parte E del Ejemplo 1. Se usó 1,2-diamino-2-metilpropano (5,29 ml, 50,6 mmol) en lugar de isobutilamina. Tras el procesamiento, se pasó el producto en bruto a través de una capa de gel de sílice (eluyendo secuencialmente con cloroformo y cloroformo:metanol 96:4) para proporcionar 12,4 g de (2-amino-2-metilpropil)-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amina en forma de un sólido de color amarillo.

#### Parte B

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de (2-amino-2-metilpropil)-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amina (12,4 g, 33,9 mmol) en diclorometano (400 ml) hasta 0 °C. Se añadieron trietilamina (9,43 ml, 67,8 mmol) y anhídrido metanosulfónico (5,90 g, 33,9 mmol) secuencialmente, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante dos horas. Un análisis de HPLC indicó que la reacción estaba incompleta y se añadió más anhídrido metanosulfónico (1,4 g, 8,0 mmol). Se agitó la reacción durante 90 minutos más y se añadió más anhídrido metanosulfónico (0,7 g, 4 mmol). Se agitó la reacción durante tres horas más y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). Se empezó a formar un precipitado en la capa orgánica que se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. Se trituró el sólido con agua (200 ml) con calentamiento, se aisló por filtración, se lavó con agua (3 x 100 ml) y dietiléter (3 x 50 ml), y se secó durante una noche al vacío para proporcionar 14,8 g de *N*-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)etil]metanosulfonamida en forma de un polvo de color amarillo.

25

#### Parte C

30 Se mezcló *N*-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)etil]metanosulfonamida (14,8 g, 33,3 mmol) con acetonitrilo (300 ml) y se añadió a un matraz Parr. A continuación, se añadió platino al 5% sobre carbono (2 g). Se lavó la reacción abundantemente con nitrógeno y se colocó bajo presión de hidrógeno (40 psi,  $2,8 \times 10^5$  Pa) durante 5,5 horas, reemplazando el hidrógeno tras dos horas. Un análisis de CCF indicó la presencia de material de partida. Se añadieron más acetonitrilo (200 ml) y platino al 5% sobre carbono (2 g), y se puso a reacción bajo presión de hidrógeno durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con acetonitrilo. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron tolueno y diclorometano y se retiraron a presión reducida dos veces para producir 12,6 g de *N*-[2-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de una espuma.

35

#### Parte D

40 Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte C del Ejemplo 50 usando *N*-[2-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (12,6 g, 30,4 mmol) en lugar de {4-[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-ilamino]butil}carbamato de *tert*-butilo y cloruro de etoxiacetilo (3,33 ml, 30,4 mmol) en lugar de cloruro de metoxipropionilo. Se disolvió el producto en bruto en diclorometano (300 ml), y se lavó la solución resultante con agua (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

45

silice (eluyendo con cloroformo metanol 97,5:2,5) para proporcionar 12,4 g de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de una espuma de color beis.

#### Parte E

5 Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 49 usando *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (1,71 g, 3,55 mmol) en lugar de {4-[7-benciloxi-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]butil}carbamato de *tert*-butilo. La reacción se completó en 2,5 horas y proporcionó 1,75 g de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de un sólido de color pardo claro.

#### Parte F

Se añadió hidróxido de amonio concentrado (3 a 4 ml) a una solución de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (1,75 g, 3,51 mmol) en diclorometano (35 ml) con agitación rápida. Se añadió cloruro *p*-toluenosulfonilo (670 mg, 3,51 mmol). Se agitó la reacción durante una hora; se formó un precipitado. Se añadió agua (100 ml) y se eliminó el diclorometano a presión reducida. A continuación se añadió diclorometano (5 ml) con agitación rápida y se aisló el polvo resultante por filtración y se disolvió en cloroformo:metanol 90:10 (200 ml). Se concentró la solución resultante a presión reducida, y se trituró el residuo con acetato de propilo caliente (50 ml), se aisló por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 1,45 g de *N*-[2-(4-amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de un polvo castaño.

#### Parte G

Se siguió el método general descrito en el Ejemplo 5 usando *N*-[2-(4-amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (1,00 g, 2,01 mmol) en lugar de 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina. Se recrystalizó el producto en bruto en metanol (20 ml). Se recogieron los cristales en tres tandas y se lavaron con metanol y acetato de etilo. Se combinaron las tandas y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con cloroformo:metanol:hidróxido de amonio 89,1:9,9:1) para proporcionar 330 mg de *N*-[2-(4-amino-2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 255-256 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 350K): δ 9,18 (s a, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (s a, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,9; 2,5 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,56 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

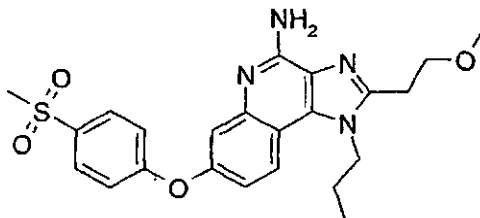
RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,6; 152,5; 149,6; 147,8; 135,0; 125,0; 122,5; 111,7; 110,1; 108,7; 65,7; 65,1; 57,7; 54,5; 44,7; 25,8; 15,3;

EM (APCI) *m/z* 408 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: %C, 52,43; %H, 6,11; %N, 16,94. Encontrado: %C, 52,34; %H, 6,03; %N, 16,79.

#### Ejemplo 53

7-(4-Metanosulfonilfenoxi)-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



40 Se usaron los métodos generales descritos en las Partes A-G del Ejemplo 1 para preparar 7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. Se usó propilamina en lugar de isobutilamina en la Parte E y cloruro de metoxipropionilo en lugar de ortobutirato de trimetilo en la Parte G. Se trató la 7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de acuerdo con los métodos generales descritos en las Partes A-D de los Ejemplos 35-40. En la Parte B, el fluorobenceno usado fue metilsulfona de 4-fluorofenilo. Tras la purificación cromatográfica, se recrystalizó el producto en acetonitrilo para proporcionar 0,890 g de 7-(4-metanosulfonilfenoxi)-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas de color

castaño oscuro, p.f. 210-212 °C.

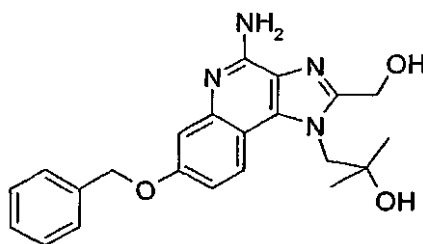
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,09 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,06 (dd, *J* = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 4,51-4,46 (m, 2H), 3,83 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 5H), 1,90-1,77 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);

5 EM (CI) *m/z* 455,1746 (455,1753 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, M+H);

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: %C, 60,78; %H, 5,77; %N, 12,33; %S, 7,05. Encontrado: %C, 60,43; %H, 5,73; %N, 12,48; %S, 7,00.

#### Ejemplo 54

1-[4-Amino-7-benciloxi-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



10

#### Parte A

Se añadió trietilamina (81,3 g, 0,803 mol) a una solución de 230,0 g (0,731 mol) de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (230,0 g, 0,731 mmol), preparada en las Partes A-D del Ejemplo 1, en metanol (1,84 l). A continuación, se añadió hidroxisobutilamina (71,6 g, 0,803 mol) durante un periodo de cinco minutos, y la temperatura ascendió de 30 °C a 39 °C durante la adición. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante cuatro horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se aisló el producto sólido filtración, se lavó con etanol (1 l) y se secó al vacío a 55 °C para proporcionar 261,2 g de 1-[(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amino]-2-metilpropan-2-ol.

15

#### Parte B

Se añadió una solución de 1-[(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amino]-2-metilpropan-2-ol (245,0 g, 0,667 mol) en metanol (3 l) a un recipiente a presión que contenía platino al 5% sobre carbono (7,35 g). Se puso el recipiente bajo presión de hidrógeno (30 psi, 2,1 x 10<sup>5</sup> Pa) a 55 °C durante cinco horas. Se dejó enfriar la reacción hasta 40 °C, y se añadió diclorometano (2,5 l). A continuación, se filtró la mezcla de reacción a través de un filtro CLARCEL a 30-40 °C, y se lavó la torta de filtro con metanol. Se concentró el filtrado hasta un volumen de 1,5 l, se enfrió hasta 5-10 °C y se agitó durante dos horas. Se formó un sólido y se aisló por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de metanol y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 199,4 g de 1-[[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol.

20

25

#### Parte C

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó una mezcla de 1-[[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol (45,0 g, 0,133 mol) y acetonitrilo (180 ml) hasta 40 °C. Se añadió cloruro de acetoxiacetilo (21,8 g, 0,160 mol) a la suspensión gris resultante durante un periodo de 15 minutos mientras se mantenía la temperatura a 55 ± 5 °C durante la adición. Tras la adición, se formó un precipitado y se calentó la reacción hasta 55 °C durante 15 minutos. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta ~0 °C, y se aisló el producto por filtración, se lavó secuencialmente con una pequeña cantidad de acetonitrilo y acetona y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 57,6 g de hidrocloreto de acetato de 2-[(7-benciloxi-4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]quinolin-3-il)amino]-2-oxoetilo.

30

#### Parte D

Se calentó una mezcla de hidrocloreto de acetato de 2-[(7-benciloxi-4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]quinolin-3-il)amino]-2-oxoetilo (54,0 g, 0,114 mol) en metanol (270 ml) hasta 55 °C, momento en el que se obtuvo una solución. A continuación, se añadió una solución de hidróxido sódico (9,2 g, 0,23 mol) en agua (90 ml) durante un periodo de cinco minutos mientras se calentaba la mezcla de reacción a reflujo. Tras la adición, se aclaró el embudo de adición con agua (10 ml), y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante una hora. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta ~0 °C y se aisló el producto sólido por filtración, se lavó con metanol, agua desionizada y un pequeño volumen de acetona, y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 42,1 g de 1-[7-benciloxi-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanquecino.

40

45

## Parte E

Se calentó una mezcla de 1-[7-benciloxi-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (39,0 g, 0,133 mol), piridina (390 ml) y anhídrido acético (195 ml) a  $35 \pm 5$  °C durante una hora en un matraz de reacción dotado de un tubo secador de cloruro de calcio. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de hielo (2,5 kg) y agua desionizada y se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Se formó un precipitado y se aisló por filtración, se lavó con agua desionizada (500 ml) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 41,8 g de acetato de [7-benciloxi-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metilo.

## Parte F

Se añadió fluoruro de hidrógeno (7,5 g de 48%, 0,18 mol) a una solución de acetato de [7-benciloxi-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metilo (40,0 g, 0,0953 mol) en DMF (910 ml) y metanol (300 ml). A continuación, se añadió mCPBA (60,6 g, 0,200 mol, pureza del 57%) en una porción, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Luego se añadió una mezcla de hielo y agua desionizada (4 l) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla resultante vigorosamente durante 30 minutos. Se aisló el producto sólido por filtración, se lavó con agua desionizada y se secó al vacío a 50 °C. A continuación, se trituró el sólido con dietiléter (500 ml) durante una hora, se aisló por filtración, se lavó con dietiléter (400 ml) y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar 41,7 g de acetato de [7-benciloxi-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metilo.

## Parte G

Se enfrió una solución de acetato de [7-benciloxi-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metilo (40,0 g, 0,0918 mol) en diclorometano (650 ml) hasta 0 °C, y se añadió hidróxido de amonio (250 ml de 28%). Se añadió una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (29,1 g, 0,153 mol) en diclorometano (200 ml) durante un periodo de 12 minutos mientras se mantenía la reacción a una temperatura inferior a 5,5 °C. A continuación, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (100 ml), y se lavó la capa orgánica con agua desionizada (2 x 400 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Luego se trató la solución con carbón vegetal activado durante una hora, se filtró a través de una capa de agente filtrante CELITE, se concentró a presión reducida y se secó más al vacío a 60 °C para proporcionar 40,1 g de acetato de [4-amino-7-benciloxi-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metilo.

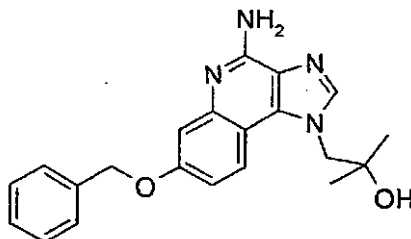
## Parte H

Se calentó una solución de acetato de [4-amino-7-benciloxi-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metilo (34,0 g, 0,0782 mol) en metanol (150 ml) a reflujo, y se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso (50 ml de 1,7 M) durante un periodo de cinco minutos. Se formó un precipitado blanco, y se calentó la reacción a reflujo durante una hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente tres horas. Se aisló el precipitado por filtración, se lavó con agua desionizada y metanol, y después se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 24,9 g del producto en bruto. Se recristalizó el producto en bruto (6,0 g) en una mezcla de 2-propanol:ácido acético 9:1 (470 ml); y se trató la solución caliente con carbón vegetal activado y se filtró a través de una capa de agente filtrante CELITE. Se aislaron los cristales por filtración, se lavaron con un pequeño volumen de 2-propanol:ácido acético y se secaron al vacío a 50 °C. Se agitó el producto con hidróxido sódico acuoso (200 ml de 0,15 M) durante tres horas, se aisló por filtración, se lavó con agua desionizada, se agitó con metanol (100 ml) durante una hora, se aisló por filtración, se lavó con metanol y se secó al vacío a 60 °C. Finalmente, se recristalizó el producto (4,5 g) en DMF, se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar 1-[4-amino-7-benciloxi-2-(hidroximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanco, p.f. 284,5-285,5 °C.

Anál. calc. para  $C_{22}H_{24}N_4O_3$ : %C, 67,33; %H, 6,16; %N, 14,28. Encontrado: %C, 66,58; %H, 6,33; %N, 14,25.

## 45 Ejemplo 55

(4-Amino-7-benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol



Se trató 1-[[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol, preparado como se describe en las Partes A

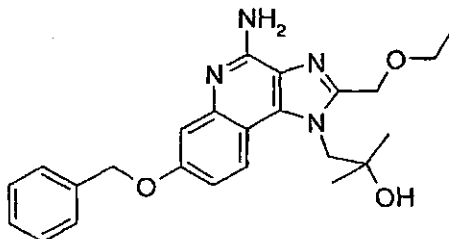


y B del Ejemplo 54, de acuerdo con el método general de la Parte G del Ejemplo 1, usando ortoformiato de trietilo en lugar de ortobutirato de trimetilo. Se trató el producto, (7-benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol, de acuerdo con los métodos generales de las Partes H y I del Ejemplo 1 para proporcionar (4-amino-7-benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol en forma de un polvo de color blanco, p.f. 254-257 °C.

Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•0,5H<sub>2</sub>O: %C, 67,91; %H, 6,24; %N, 15,08. Encontrado: %C, 68,38; %H, 5,98; %N, 15,15.

### Ejemplo 56

(4-Amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol

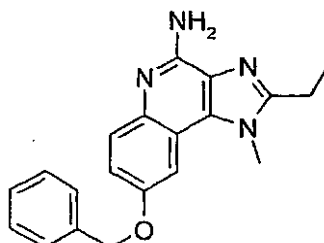


Se trató 1-[[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol, preparado como se describe en las Partes A y B del Ejemplo 54, de acuerdo con los métodos generales descritos en las Partes C y D del Ejemplo 54, usando cloruro de etoxiacetilo en lugar de cloruro de acetoxiacetilo en la Parte C. Se trató el producto, (7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol, de acuerdo con los métodos generales de las Partes F y G del Ejemplo 54 para proporcionar (4-amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol en forma de un polvo de color blanco, p.f. 215,1-215,5 °C.

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: %C, 68,55; %H, 6,71; %N, 13,32. Encontrado: %C, 68,52; %H, 6,71; %N, 13,30.

### Ejemplo 57

8-Benciloxi-2-etil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



#### Parte A

Se usó el procedimiento general descrito en la Parte A del Ejemplo 1 con la siguiente modificación. Se usó una solución de 4-benciloxianilina (100 g, 0,5 mol) en metanol (150 ml) en lugar de una solución de 3-benciloxianilina. La adición de esta solución se realizó durante un periodo de una hora mientras se mantenía la temperatura entre 57-60 °C. Se aisló el producto de reacción, 5-[[[(4-benciloxi)fenilimino]]metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (136,7 g) en forma de un polvo de color amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,23 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 7,53-7,30 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 1,66 (s, 6H).

#### Parte B

Se calentó una solución de 5-[[[(4-benciloxi)fenilimino]]metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (127,2 g, 0,360 mol) y fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (500 ml) hasta 100 °C y luego se añadió lentamente a un matraz que contenía fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (1 l, calentado a 250 °C) durante un periodo de 90 minutos. Durante la adición, no se dejó que la temperatura de reacción cayera por debajo de 245 °C. Tras la adición, se agitó la reacción a 250 °C durante 30 minutos y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se formó un precipitado, que se aisló por filtración, se lavó con dietiléter (1 l) y acetona (250 ml) y se secó durante dos horas al vacío para proporcionar 65,7 g de 6-benciloxiquinolin-4-ol en forma de un polvo de color amarillo.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,72 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (m, 8H), 5,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H).

## Parte C

Se siguió el método general descrito en la Parte C del Ejemplo 1 usando 6-benciloxiquinolin-4-ol (65,7 g, 0,261 mol) en lugar de 7-benciloxiquinolin-4-ol. Se aisló el precipitado de reacción por filtración; se lavó con ácido propiónico (600 ml), isopropanol (500 ml) y dietiléter (500 ml); y se secó durante dos días al vacío para proporcionar 46,01 g de 6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol en forma de un polvo castaño que contenía 6-benciloxiquinolin-4-ol al 5%.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,98 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,53-7,30 (m, 6H), 5,25 (s, 2H).

## Parte D

Se usó el método general descrito en la Parte D del Ejemplo 1 para convertir 6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol (13,26 g, 44,7 mmol) en 13,74 g de 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina, que se aisló en forma de un sólido de color castaño.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,23 (s, 1H), 8,16 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J = 9,1; 2,8$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 5,39 (s, 2H).

## Parte E

Se añadió metilamina (disponible como una solución al 40% en agua, 21 ml, 0,25 mol) a una suspensión de 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (13,74 g, 43,65 mmol) en agua destilada (300 ml), y se agitó la reacción a 100 °C durante 1,5 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. Se formó un precipitado que se aisló por filtración, se lavó con agua destilada (x 3) y se recristalizó en 2-propanol (44,2 ml/g). Se aislaron los cristales por filtración y se lavaron con hexanos fríos (2 x 100 ml) para proporcionar 11,36 g de *N*-(6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-*N*-metilamina en forma de cristales de color naranja.

## Parte F

Se siguió el método general descrito en la Parte B del Ejemplo 46 usando *N*-(6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-*N*-metilamina (11,36 g, 36,7 mmol) en lugar de (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-fenoxietil)amina. Se obtuvo 6-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-metilquinolina-3,4-diamina (7,91 g) en forma de un aceite de color amarillo oscuro y se usó sin purificación.

## Parte G

Se siguió el método general descrito en la Parte A del Ejemplo 47 usando 6-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-metilquinolin-3,4-diamina (7,91 g, 28,3 mmol) en lugar de 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(2-fenoxietil)quinolin-3,4-diamina y ortopropionato de trietilo (12,69 ml, 56,6 mmol) en lugar de ortovalerato de trimetilo. Se aisló el precipitado de la reacción en dos tandas para proporcionar 7,56 g de 8-benciloxi-2-etil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color amarillo, p.f. 168,2-169,0 °C.

## Parte H

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 3. Se añadió mCPBA (pureza del 60%, 1,39 g, 47,3 mmol) en porciones a una solución de 8-benciloxi-2-etil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,5 g, 47 mmol) en cloroformo (75 ml), y se agitó la reacción durante 5,5 horas. Durante el procesamiento, se extrajeron los lavados acuosos combinados con diclorometano, y el producto precipitó de la solución. Se concentraron las soluciones de diclorometano y cloroformo combinadas a presión reducida hasta que se formaron cristales y luego se dejó reposar durante una noche. Se aislaron los cristales por filtración. Se extrajo la solución acuosa con cloroformo y se lavaron los extractos combinados con agua (x 2) y se concentraron a presión reducida hasta un volumen reducido. Se añadieron hexanos y se aislaron los cristales resultantes por filtración. Se concentraron las aguas madre a presión reducida para proporcionar un sólido que se recristalizó en 2-propanol. Se combinaron los tres lotes de cristales para producir 1,30 g de 8-benciloxi-2-etil-1-metil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

## Parte I

Se usó una modificación del método general de la Parte C del Ejemplo 3. Se añadió cloroformo (10 ml) a la solución de 8-benciloxi-2-etil-1-metil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,30 g, 3,90 mmol) en diclorometano (35 ml) para mejorar la solubilidad. Tras la adición de isocianato de tricloroacetilo (0,633 ml, 5,31 mmol), se agitó la reacción durante 3,5 horas. En la segunda etapa, también se añadió cloroformo (10 ml) a la suspensión en metanol (30 ml). Tras la reacción con metóxido sódico, se agitó la reacción durante dos noches, y se aisló el precipitado por filtración, se lavó con hexanos, se recristalizó en metanol (278 ml/g), se aisló por filtración, se lavó con hexanos y se secó durante dos días en un horno de vacío. Se combinó una segunda tanda de cristales de las aguas madre con la primera para proporcionar 0,95 g de 8-benciloxi-2-etil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido cristalino blanco, p.f. 238,4 - 238,9 °C.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,66 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,17 (dd,  $J = 9,1; 2,7$  Hz, 1H), 6,17 (s, 2H) 5,24 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,94 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,33 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H);

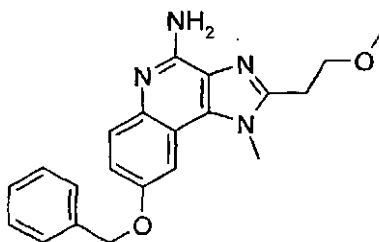
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  154,5; 153,0; 150,6; 140,0; 137,8; 133,4; 128,8; 128,1; 127,7; 126,8; 116,9; 115,6; 103,5; 70,1; 20,4; 12,2;

EM (EI)  $m/z$  332,1630 (332,1637 calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ );

Anál. calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}\cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ : %C, 70,73; %H, 6,16; %N, 16,50. Encontrado: %C, 70,56; %H, 6,12; %N, 16,44.

## 5 Ejemplo 58

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



### Parte A

- 10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de 6-benciloxi- $\text{N}^4$ -metilquinolin-3,4-diamina (7,88 g, 28,2 mmol), preparada como se describe en las Partes A-F del Ejemplo 57, en diclorometano (300 ml) a  $\sim 0^\circ\text{C}$ , y se añadió trietilamina (4,2 ml, 30,3 mmol). Se añadió cloruro de metoxipropionilo (3,3 ml, 30,6 mmol) gota a gota durante un periodo de cinco minutos, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se retiraron los volátiles a presión reducida, y se disolvió el residuo en etanol (300 ml) y trietilamina (13 ml) y se calentó hasta  $75^\circ\text{C}$  durante dos
- 15 noches. Se retiraron los volátiles a presión reducida, y se disolvió el residuo en cloroformo. Se lavó la solución resultante con agua desionizada (3 x 200 ml) y se concentró a presión reducida. Se añadieron volúmenes reducidos de hexanos y diclorometano, y se formó un precipitado de color blanco que se aisló por filtración y se lavó con hexanos para proporcionar 3,76 g de 8-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color blanco.

### Parte B

- 20 Se usó el método general descrito en la Parte B del Ejemplo 3 para convertir 8-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,0 g, 5,8 mmol) en 8-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1-metil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, que se obtuvo en forma de un sólido de color naranja claro y se usó sin purificación.

### Parte C

- 25 Se usó el método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 para convertir 8-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1-metil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,09 g, 5,76 mmol) en 8-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina. Se recristalizó el producto en bruto (1,6 g) en acetato de metilo (3 l). Se concentró la solución a presión reducida hasta un volumen de 600 ml y se aisló la primera
- 30 tanda resultante de cristales por filtración y se secó en un horno de vacío. Se concentraron las aguas madre a presión reducida hasta un volumen de 300 ml y se aisló la segunda tanda resultante de cristales por filtración. Las tandas combinadas proporcionaron 0,91 g de 8-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo blanquecino, p.f.  $192\text{-}194^\circ\text{C}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,67 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 3H), 7,18 (dd,  $J = 9,1; 2,7$  Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,78 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H);

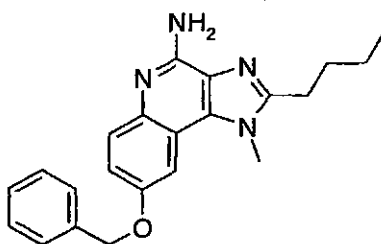
- 35 RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  152,7; 151,0; 150,0; 139,2; 137,4; 133,0; 128,4; 127,7; 127,6; 127,1; 126,5; 116,7; 115,1; 103,1; 70,0; 69,6; 58,0; 33,1; 27,2;

EM (EI)  $m/z$  362,1734 (362,1743 calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ );

Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ : %C, 68,24; %H, 6,22; %N, 15,16. Encontrado: %C, 68,40; %H, 6,13; %N, 15,06.

## Ejemplo 59

- 40 8-Benciloxi-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



## Parte A

5 Se siguió el método general descrito en la Parte A del Ejemplo 47 usando 6-benciloxi-*N*<sup>A</sup>-metilquinolin-3,4-diamina (1,53 g, 5,48 mmol), preparada como se describe en las Partes A-F del Ejemplo 57, en lugar de 7-benciloxi-*N*<sup>A</sup>-(2-fenoxietil)quinolin-3,4-diamina. Se calentó la reacción a reflujo durante tres días. Se aisló el precipitado de la reacción por filtración, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo secuencialmente con diclorometano:metanol 98:2 y diclorometano:metanol 97:3). El precipitado de reacción y el producto cromatografiado produjeron conjuntamente 0,89 g de 8-benciloxi-2-butyl-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color pardo.

## 10 Parte B

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 3 para convertir 8-benciloxi-2-butyl-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,500 g, 1,44 mmol) en 0,50 g de 8-benciloxi-2-butyl-1-metil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. La reacción se completó en una hora, y el producto se secó durante una noche a alto vacío.

## 15 Parte C

Se usó el método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 para aminor 8-benciloxi-2-butyl-1-metil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,50 g, 1,4 mmol). Se recristalizó el sólido aislado de la reacción en metanol para proporcionar 0,32 g de 8-benciloxi-2-butyl-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f. 197,9-199,1 °C.

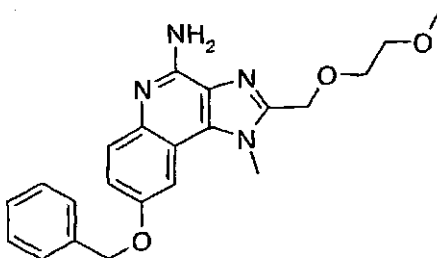
20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,65 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,73 (quintuplete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,42 (sextuplete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 153,6; 153,0; 150,5; 139,7; 137,8; 133,4; 128,8; 128,14; 128,08; 127,5; 126,8; 116,9; 115,5; 103,5; 70,0; 33,3; 29,8; 26,6; 22,2; 14,1; EM (EI) *m/z* 360,1960 (calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O 360,1950);

25 Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 73,31; %H, 6,71; %N, 15,54. Encontrado: %C, 73,08; %H, 6,62; %N, 15,33.

**Ejemplo 60**

8-Benciloxi-2-[2-metoxi(etoximetil)]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



## Parte A

30 Se usó el método descrito en la Parte B del Ejemplo 46 para convertir *N*-(6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-*N*-metilamina (9,9 g, 32 mmol), preparada como se describe en las Partes A-E del Ejemplo 57, en 6-benciloxi-*N*<sup>A</sup>-metilquinolin-3,4-diamina con la excepción de que se usó etanol como disolvente.

## Parte B

35 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta ~0 °C una solución del material de la Parte A y trietilamina (5,02 g, 49,6 mmol) en diclorometano, y se añadió lentamente cloruro de metoxietoxiacetilo (6,99 g, 45,8 mmol). Se dejó

calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta que el análisis de CCF indicó la desaparición del material de partida. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se mezcló el residuo con tolueno y se calentó a reflujo usando un purgador Dean-Stark. Se retiró el tolueno a presión reducida, y se repartió el residuo entre diclorometano y agua. Se lavó la capa orgánica con agua (2 x 100 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo:metanol 95:5). La reacción resultó estar incompleta, y se disolvió la mezcla de producto en tolueno. Se añadió hidrócloruro de piridina, y se calentó la reacción a reflujo hasta que el análisis de CCF indicó que la reacción se había completado. Se repitieron el procesamiento y la purificación descritas anteriormente para proporcionar 6,3 g de 8-benciloxi-2-[2-metoxi(etoximetil)]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido, p.f. 128-132 °C.

#### Parte C

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 3 usando 8-benciloxi-2-[2-metoxi(etoximetil)]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (5,4 g, 14 mmol) en lugar de 7-benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. Se usó diclorometano (100 ml) como disolvente y tras tres horas, un análisis de CCF indicó que la reacción no se había completado. Se añadió más mCPBA (0,5 equivalentes), y se finalizó la reacción tras una hora más. Tras el procesamiento, se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol 90:10 para proporcionar 1,5 g de 8-benciloxi-2-[2-metoxi(etoximetil)]-1-metil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un aceite.

#### Parte D

Se usó la modificación de la Parte C del Ejemplo 3 descrita en la Parte E del Ejemplo 48 para convertir 8-benciloxi-2-[2-metoxi(etoximetil)]-1-metil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,4 g, 3,6 mmol) en 0,6 g de 8-benciloxi-2-[2-metoxi(etoximetil)]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, que se obtuvo en forma de agujas blanquecinas, p.f. 159-162 °C;

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (dd, *J* = 9,1; 2,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,23 (s, 3H);

EM (APCI) *m/z* 393 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>•0,5 H<sub>2</sub>O: %C, 65,82; %H, 6,27; %N, 13,95. Encontrado: %C, 65,97; %H, 5,97; %N, 13,70.

### Ejemplos 61-66

#### Parte A

Se añadió una solución de 8-benciloxi-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (14,65 g, 42,4 mmol), preparada como se describe en las Partes A-C del Ejemplo 59, en etanol (1,2 l) a paladio al 10% sobre carbono (6,77 g, 63,6 mmol) y una pequeña cantidad de etanol en un recipiente Parr. Se puso la reacción bajo presión de hidrógeno (50 psi, 3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) durante 3,5 horas. Se retiró el catalizador por filtración y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida hasta un volumen reducido. Se añadieron hexanos, y se dejó en reposo la mezcla resultante durante una noche en un refrigerador. Se formaron cristales y se aislaron por filtración, se lavaron con hexanos (500 ml) y se secaron durante tres días a alto vacío para proporcionar 9,40 g de 2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol en forma de un sólido de color blanco, p.f. 219-220,2 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,99 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,79 (quintuplete, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,44 (sextuplete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

EM (APCI) *m/z* 256 (M+H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: %C, 70,56; %H, 6,71; %N, 16,46. Encontrado: %C, 70,60; %H, 6,65; %N, 16,38.

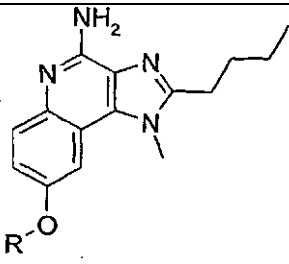
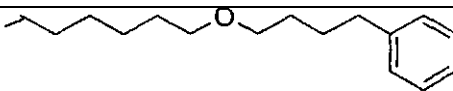
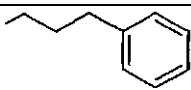
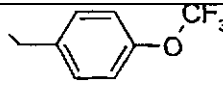
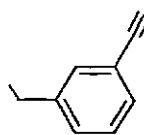
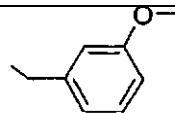
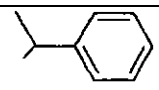
#### Parte B

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se calentó una solución 0,08 M de 2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (1 equivalente, ~1 g) en DMF hasta 85 °C hasta que se hizo homogénea. Se calentó carbonato de cesio sólido (2 equivalentes), y se agitó la reacción a 85 °C durante 20-40 minutos. Se retiró el calor, y se añadió una solución del bromuro de alquilo indicado en la siguiente tabla (1,2 equivalentes) en DMF (5-10 ml). Se agitó la reacción a 85 °C durante entre dos y 45 horas o hasta que un análisis de CCF indicó que el material de partida se había consumido. Opcionalmente, se añadió metanol (1-2 ml), y se filtró la mezcla de reacción para retirar los sólidos. Se retiraron los volátiles a presión reducida, y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la solución resultante con agua y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido.

## Parte C

5 Durante un periodo de 20 minutos, se añadió mCPBA (1 equivalente, pureza del 65%) en cuatro porciones a una solución 0,05-0,1 M del material de la Parte B (1 equivalente) en cloroformo. Para el Ejemplo 61, se usó una mezcla 1,5:1 de cloroformo y DMF como disolvente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante entre cuatro y 28 horas y, opcionalmente, se añadió más mCPBA en pequeñas porciones hasta que un análisis de CCF indicó que el material de partida se había consumido. A continuación, se lavó la solución con bicarbonato sódico acuoso saturado y se concentró a presión reducida. Para el Ejemplo 66, el producto de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol 90:10). Detrás de la tabla figura una descripción de la última etapa de la síntesis, la purificación y la caracterización para cada ejemplo.

10

Ejemplo	Bromuro de alquilo	R
		
61	{4-[(6-Bromohexil)oxi]butil}benceno	
62	1-Bromo-3-fenilpropano	
63	Bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo	
64	$\alpha$ -Bromo- <i>m</i> -tolunitrilo	
65	Bromuro de 3-metoxibencilo	
66	(1-Bromoetil)benceno	

15

Para los ejemplos 61, 64 y 66, se purificó el producto por cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa (HPLC prep) con la recogida de las fracciones mediante radiación UV desencadenante. Las fracciones de la HPLC prep se analizaron usando una plataforma de EM-CL Micromass, y se evaporaron las fracciones apropiadas por centrifugación para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto deseado. Se hicieron separaciones de HPLC prep mediante cromatografía de fase inversa con columnas LUNA C18(2) de Phenomenex. La fase móvil fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05% en cada uno). En la siguiente tabla se muestran las condiciones de separación.

Ejemplo	Dimensiones de la columna	Tamaño de partícula	Caudal	Gradiente
61	21,2 x 60 mm	10 µm	30 ml/min	acetonitrilo del 5 al 95% en 20 min
64	10 x 50 mm	5 µm	16 ml/min	acetonitrilo del 5 al 95% en 6,5 min
66	10 x 50 mm	5 µm	16 ml/min	Varios gradientes de acetonitrilo

**Ejemplo 61**

Trifluoroacetato de 2-butil-1-metil-8-[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]oxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,9 ml, 7 mmol) gota a gota a una solución de 2-butil-1-metil-5-óxido-8-[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]oxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (2,5 g, 5,0 mmol) en diclorometano anhidro (45 ml). Se agitó la reacción durante cinco horas y luego se añadieron cuatro gotas de hidróxido de amonio (7% en peso en metanol). Se agitó la reacción durante una noche y se retiró la mayoría de los volátiles a presión reducida. Se añadió dietiléter a la solución restante y precipitó un sólido. Se purificó el sólido mediante HPLC prep como se ha descrito anteriormente para proporcionar un aceite, que se disolvió en metanol. Se filtró la solución resultante y se concentró a presión reducida para proporcionar 43,8 mg de trifluoroacetato de 2-butil-1-metil-8-[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]oxi]-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-4-amina en forma de una cera blanca.

10 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,56 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 9,0; 3,0 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,14 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,35 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,34 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 4H), 1,59-1,33 (m, 12H), 0,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

15 EM (IE) *m/z* 503,3404 (503,3386 calc. para C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

**Ejemplo 62**

2-Butil-1-metil-8-(3-fenilpropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

20 Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 usando 2-butil-1-metil-5-óxido-8-(3-fenilpropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (0,360 g, 0,924 mmol) como el material de partida. Tras la reacción con metóxido sódico, se recogió el producto de reacción en dos tandas. La primera tanda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol 90:10) para proporcionar 17,6 mg de 2-butil-1-metil-8-(3-fenilpropoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo claro.

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,14 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,05 (quintuplete, *J* = 8,1, 2H), 1,73 (quintuplete, *J* = 8,1, 2H), 1,43 (sextuplete, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 153,4; 153,3; 150,5; 141,8; 139,8; 133,3; 128,7; 128,6; 127,7; 126,8; 126,1; 116,6; 115,7; 103,0; 67,4; 33,3; 32,0; 30,9; 29,8; 26,6; 22,2; 14,1;

EM (APCI) *m/z* 389 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 63**

2-Butil-1-metil-8-[[4-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

35 Se siguió el método general descrito en el Ejemplo 61 usando 2-butil-1-metil-8-[[4-(trifluorometoxi)encil]oxi]-5-óxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (0,380 g, 0,853 mmol) en lugar de 2-butil-1-metil-5-óxido-8-[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]oxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol 90:10) para proporcionar 93,9 mg de 2-butil-1-metil-8-[[4-(trifluorometoxi)encil]oxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, p.f. 219,4 -220,2 °C.

40 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,65 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 7,64 - 7,62 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,6; 3 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,75 (quintuplete, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42 (sextuplete, *J* = 7,5, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);

EM (IE) *m/z* 445,1841 (445,1851 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>).

**Ejemplo 64**

Trifluoroacetato de 3-[[4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]metil]benzonitrilo

5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidróxido de amonio (10 ml) a una solución de 3-[[4-amino-2-butil-1-metil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]metil]benzonitrilo (0,490 g, 1,26 mmol) en diclorometano anhidro (46 ml), y se enfrió la reacción hasta 0 °C y se agitó rápidamente. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,241 g, 1,26 mmol), y se dejó calentar lentamente la reacción y se agitó durante tres días. Apareció un precipitado en la reacción. Se añadió agua, y se agitó la mezcla durante cuatro horas. Se aisló el precipitado por filtración, se lavó con agua, se recristalizó en metanol y se secó en un horno de vacío durante una noche. Se purificó el sólido adicionalmente mediante HPLC prep como se ha descrito anteriormente para proporcionar 41,8 mg de trifluoroacetato de 3-[[4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]metil]benzonitrilo en forma de un polvo de color blanco.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,72 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,0; 2,7 Hz, 1H), 5,37 (s a, 2H), 4,16 (s, 3H), 2,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,76 (quintuplete, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,44 (sextuplete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

15 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,0; 155,0; 148,2; 138,8; 135,6; 132,8; 132,2; 131,4; 130,2; 124,7; 120,4; 119,0; 118,8; 114,2; 111,9; 105,7; 69,0; 33,8; 29,5; 26,6; 22,1; 14,1;

EM (IE) *m/z* 385,1910 (385,1903 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O).

**Ejemplo 65**

2-Butil-8-[[3-(metoxibencil)oxi]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

20 Se siguió el método general descrito en el Ejemplo 61 usando 2-butil-1-metil-8-[[3-(metoxibencil)oxi]-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,420 g, 1,07 mmol) en lugar de 2-butil-1-metil-5-óxido-8-[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol 90:10) para proporcionar 34 mg de 2-butil-8-[[3-(metoxibencil)oxi]-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f. 191,6-192,5 °C.

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,65 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,3; 3,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 7,2; 1,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,75 (quintuplete, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,45 (sextuplete, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

30 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 160,7; 154,6; 154,0; 151,4; 140,3; 134,3; 130,7; 128,2; 120,8; 117,7; 116,2; 114,3; 114,2; 104,2; 70,3; 55,8; 33,5; 30,0; 26,8; 22,4; 14,2;

EM (IE) *m/z* 391,2131 (391,2134 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>);

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•0,8 H<sub>2</sub>O: %C, 68,23; %H, 6,87; %N, 13,84. Encontrado: %C, 68,40; %H, 6,63; %N, 13,75.

**Ejemplo 66**

35 Trifluoroacetato de 2-butil-1-metil-8-(1-feniletoksi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

40 Se siguió el método general descrito en el Ejemplo 61 usando 2-butil-1-metil-5-óxido-8-(2-feniletoksi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,150 g, 0,399 mmol) en lugar de 2-butil-1-metil-5-óxido-8-[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC prep como se ha descrito anteriormente para proporcionar 100 mg de trifluoroacetato de 2-butil-1-metil-8-(1-feniletoksi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, p.f. 183,4-184,20 °C.

45 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,60 (s a, 2H), 7,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,4-7,24 (m, 4H), 5,72 (c, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,96 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,75 (quintuplete, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,42 (sextuplete, *J* = 12 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);

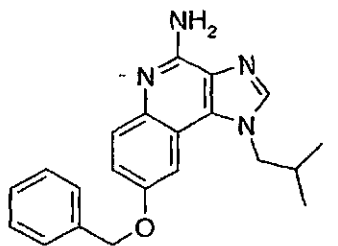
45 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 156,5; 154,0; 147,6; 142,5; 135,1; 128,6; 127,9; 127,6; 125,7; 124,1; 119,7; 119,3; 113,6; 106,0; 75,6; 33,3; 28,9; 26,1; 24,1; 21,7; 13,6;

EM (IEN) *m/z* 375,2205 (375,2185 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O, M + H).

**Ejemplo 67**

8-Benciloxi-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina





#### Parte A

Se usó el método general descrito en la Parte E del Ejemplo 1 para convertir 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (16,0 g, 50,8 mmol), preparada como se describe en las Partes A-D del Ejemplo 57, en 16,7 g de (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-metilpropil)amina. La reacción se completó en 30 minutos, y el producto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja.

#### Parte B

Se siguió una modificación del procedimiento general descrito en la Parte B del Ejemplo 46 usando (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-metilpropil)amina (4,6 g, 14 mmol) en lugar de (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-fenoxietil)amina. Se mantuvo la reacción bajo presión de hidrógeno durante cuatro horas, y se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE. Después de lavar la torta de filtro con tolueno, se concentró el filtrado hasta un volumen de 100 ml.

#### Parte C

Se añadieron ortoformiato de trietilo (2,55 g, 17,2 mmol) y una cantidad catalítica de hidrocloreuro de piridina a la solución de la Parte B. Se calentó la reacción a reflujo durante cinco horas, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción y se formó un precipitado. Se aisló el precipitado por filtración y se lavó con hexanos para proporcionar 3,74 g de 8-benciloxi-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido de color amarillo pálido, p.f. 129-133 °C.

#### Parte D

Se siguió el método general descrito en la Parte B del Ejemplo 3 usando 8-benciloxi-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (2,1 g, 6,3 mmol) en lugar de 7-benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina. Tras el procesamiento, se obtuvieron 2,16 g de 8-benciloxi-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido de color blanco y se usó sin purificación.

#### Parte E

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 usando 8-benciloxi-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (2,0 g, 5,8 mmol) como el material de partida. Tras una hora, la reacción con isocianato de tricloroacetilo no se había completado según lo demostrado por un análisis de CCF. Se añadió más isocianato de tricloroacetilo (0,1 equivalente) y se agitó la reacción durante una hora más. Tras la reacción con metóxido sódico, se aisló el producto sólido por filtración y se recristalizó en etanol. Se secaron los cristales durante una noche en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar 1,6 g de 8-benciloxi-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f. 214-216 °C.

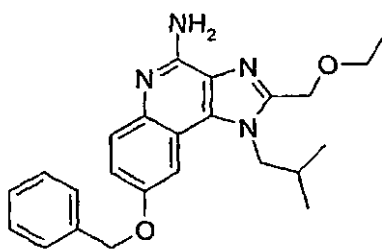
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,20 (dd,  $J = 9,0; 2,6$  Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,37 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,15 (m, 1H), 0,88 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H);

EM (APCI)  $m/z$  347 (M + H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ : %C, 72,81; %H, 6,40; %N, 16,17. Encontrado: %C, 72,74; %H, 6,32; %N, 16,11.

#### Ejemplo 68

8-Benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



#### Parte A

Se usó una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 67 para reducir (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)-(2-metilpropil)amina (10,6 g, 30,2 mmol), que se preparó según lo descrito en la Parte A del Ejemplo 67. Se dejó que continuara la hidrogenación durante cinco horas. Después de la reacción, se retiró el tolueno bajo presión reducida para proporcionar 9,1 g de 6-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(2-metilpropil)quinolina-3,4-diamina en forma de un aceite de color pardo.

#### Parte B

Se añadió cloruro de etoxiacetilo (3,81 g, 31,1 mmol) lentamente a una solución enfriada de 6-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(2-metilpropil)quinolin-3,4-diamina (9,1 g, 28,3 mmol) en piridina (60 ml). Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante tres horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en diclorometano (200 ml). Se lavó la solución resultante con agua (3 x 100 ml) y se concentró a presión reducida. Se pasó la solución concentrada a través de una capa de gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol 95:5) y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,6 g de 8-benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un aceite.

#### Parte C

Se usó una modificación del método general descrito en la Parte C del Ejemplo 60 para convertir 8-benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,7 g, 9,4 mmol) en 2,6 g de 8-benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. La reacción se completó en tres horas, y el producto se usó sin purificación.

#### Parte D

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte C del Ejemplo 3 usando 8-benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,6 g, 6,4 mmol) como material de partida y cloroformo como disolvente. Tras una hora, la reacción con isocianato de tricloroacetilo no se había completado según lo demostrado por un análisis de CCF. Se añadió más isocianato de tricloroacetilono, y se agitó la reacción durante una noche. Tras la reacción con metóxido sódico, se aisló el producto sólido por filtración y se lavó con metanol y una mezcla de diclorometano y agua. Se aisló el sólido por filtración y se recristalizó en 2-metoxietiléter. Se secaron los cristales a alto vacío para proporcionar 8-benciloxi-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, p.f. 183-184 °C.

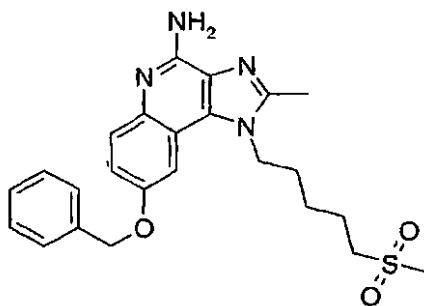
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,20 (dd, *J* = 9,1; 2,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,43 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,56 (c, *J* = 7,0, 2H), 2,24 (septuplete, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

EM (APCI) *m/z* 405 (M +,H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 71,26; %H, 6,98; %N, 13,85. Encontrado: %C, 70,96; %H, 6,79; %N, 13,54.

#### Ejemplo 69

8-Benciloxi-2-metil-1-[5-(metilsulfonyl)pentil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



#### Parte A

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte A del Ejemplo 46 usando 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (10,5 g, 34 mmol), preparada como se describe en las Partes A-D del Ejemplo 57, en lugar de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina, y 5-amino-1-pentanol (3,5 g, 34 mmol) en lugar de 2-fenoxietilamina. Se calentó la reacción a reflujo durante dos horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante una noche. Un análisis de CCF indicó la presencia de material de partida, y se añadió más 5-amino-1-pentanol (0,2 equivalentes). Se calentó la reacción a reflujo hasta que se completó según lo indicado por CCF. Tras el procesamiento, se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol 95:5) para proporcionar 5,95 g de 5-[[6-(benciloxi)-3-nitroquinolin-4-il]amino]pentan-1-ol en forma de un sólido de color amarillo.

#### Parte B

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de tionilo (1,7 ml, 23 mmol) a una mezcla de 5-[[6-(benciloxi)-3-nitroquinolin-4-il]amino]pentan-1-ol (5,95 g, 15,6 mmol) y diclorometano anhidro (78 ml). La reacción se volvió homogénea y se calentó a reflujo durante 1,5 horas, momento en el que se formó un precipitado amarillo. Se eliminaron los volátiles a presión reducida, y se repartió el residuo entre carbonato sódico acuoso diluido (100 ml) y diclorometano (150 ml). Se lavó la capa acuosa con diclorometano (50 ml), y se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6,24 g de 6-benciloxi-N-(5-cloropentil)-3-nitroquinolin-4-amina en forma de un aceite de color amarillo.

#### Parte C

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió tiometóxido de sodio sólido (1,38 g, 18,7 mmol, pureza del 95%) a una solución de 6-benciloxi-N-(5-cloropentil)-3-nitroquinolin-4-amina (6,24 g, 15,6 mmol) en DMF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calentó a 80 °C durante una hora, momento en el que se formó un precipitado amarillo. Se repartió la mezcla de reacción entre agua (390 ml) y diclorometano (150 ml). Se lavó la capa acuosa con diclorometano (100 ml), y se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite rojo. Un análisis de espectroscopia de resonancia magnética nuclear indicó la presencia de una gran cantidad de material de partida. Se disolvió el producto de reacción en DMF (78 ml), se trató con tiometóxido de sodio y se calentó a reflujo durante dos horas. Se repitió el procesamiento descrito anteriormente, y se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo:hexano 70:30) para proporcionar 5,1 g de 6-benciloxi-N-[5-(metiltio)pentil]-3-nitroquinolin-4-amina en forma de un aceite de color amarillo.

#### Parte D

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte B del Ejemplo 46 usando 6-benciloxi-N-[5-(metiltio)pentil]-3-nitroquinolin-4-amina (5,1 g, 12 mmol) en lugar de (7-benciloxi-3-nitro-quinolin-4-il)-(2-fenoxietil)amina. Se mantuvo la reacción bajo presión de hidrógeno (49 psi, 3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) durante tres horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con metanol (100 ml) y cloroformo (50 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 6-benciloxi-N<sup>A</sup>-[5-(metiltio)pentil]quinolin-3,4-diamina en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación.

#### Parte E

Se añadió ortoacetato de trimetilo (1,7 ml, 14 mmol) a una solución del material de la Parte D en tolueno (41 ml). Luego se añadió hidrocloreuro de piridina (0,1 g), y se calentó la reacción a reflujo durante una hora. Se usó un purgador de Dean-Stark para recoger los volátiles. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol 95:5) para proporcionar 5,03 g de

8-benciloxi-2-metil-1-[5-(metiltio)pentil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color blanco.

Parte F

5 Durante un periodo de 13 minutos, se añadió mCPBA (6,2 g, 27 mmol, pureza del 5% ) en porciones a una solución de 8-benciloxi-2-metil-1-[5-(metiltio)pentil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,3 g, 8,1 mmol) en cloroformo (41 ml). Se agitó la reacción durante 15 minutos y luego se formó un precipitado. Se añadió más cloroformo (41 ml), pero el precipitado no se disolvió. A continuación, se añadieron hidróxido de amonio (40 ml) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo a la mezcla, y se agitó la reacción durante diez minutos. Se lavó la capa acuosa con diclorometano (2 x 50 ml), y se concentraron las soluciones orgánicas combinadas a presión reducida para producir un semisólido rojo. Se purificó el sólido por  
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol 90:10) y se recrystalizó en metanol (80 ml/g) para proporcionar 1,4 g de 8-benciloxi-2-metil-1-[5-(metilsulfonil)pentil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas incoloras, p.f. 215-217 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,33 (m, 6H), 7,17 (dd, *J* = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 6,23 (s a, 2H), 5,26 (s a, 2H), 4,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,81-1,65 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H);

15 EM (APCI) *m/z* 453 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: %C, 63,69; %H, 6,24; %N, 12,38. Encontrado: %C, 63,76; %H, 6,39; %N, 12,45.

**Ejemplos 70-73**

Parte A

20 Se enfrió una solución de 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (14,47 g, 46,29 mmol), preparada en las Partes A-D del Ejemplo 57, y trietilamina (8,4 ml, 60,2 mmol) en diclorometano (200 ml) hasta 0 °C. Se añadió *N*-(4-aminobutil)carbamato de *terc*-butilo (8,71 g, 46,3 mmol); se agitó la reacción durante 15 minutos a 0 °C y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante cinco horas. Un análisis de CCF indicó la presencia de material de partida; por lo que se añadió más *N*-(4-aminobutil)carbamato de *terc*-butilo (0,5 ml, 2,6 mmol). Se agitó la  
25 reacción durante una noche y luego se lavó con agua (2 x 200 ml). Se extrajeron los lavados combinados con cloroformo tras la adición de cloruro sódico. Se secaron las soluciones orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recrystalizó el producto en bruto en acetato de etilo (100 ml). Se aislaron los cristales por filtración y se lavaron con hexanos fríos para proporcionar 17,62 g de [4-(6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)butil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un polvo naranja.

Parte B

30 Se disolvió el [4-(6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)butil]carbamato de *terc*-butilo (17,62 g, 37,77 mmol) en tolueno (600 ml) con calentamiento y se añadió a un recipiente Parr cargado con platino al 5% sobre carbono (2,20 g). Se puso el recipiente bajo presión de hidrógeno (30 psi, 2,1 x 10<sup>5</sup> Pa) durante tres horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 15,5 g de [4-[3-amino-6-(benciloxi)quinolin-4-ilamino]butil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo.

35 Parte C

Para los Ejemplos 70-72, se usó el siguiente procedimiento. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron el reactivo de la tabla que figura más adelante (1,5 equivalentes) e hidrocioruro de piridina (0,01-0,02 equivalentes) a una solución de {4-[3-amino-6-(benciloxi)quinolin-4-ilamino]butil}carbamato de *terc*-butilo (29-36 mmol, 1 equivalente) en tolueno (200 ml), y se calentó la reacción a reflujo durante tres a cinco horas. Se retiró el tolueno a presión reducida. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de tolueno, que se retiró a presión reducida. Se repitió esto tres veces. Se secó el  
40 sólido resultante a alto vacío a 100 °C para proporcionar el {4-(8-benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil}carbamato de *terc*-butilo con el sustituyente indicado en la tabla que figura más adelante.

45 Para el Ejemplo 73, se siguió una modificación del método general descrito para la Parte C del Ejemplo 50 usando {4-[3-amino-6-(benciloxi)quinolin-4-ilamino]butil}carbamato de *terc*-butilo (9,25 g, 21,2 mmol) en lugar de {4-[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-ilamino]butil}carbamato de *terc*-butilo, y cloruro de etoxiacetilo (2,86 g, 23,3 mmol) en lugar de cloruro de metoxipropionilo. Tras la reacción de ciclación, se retiró el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en cloroformo (400 ml). Se lavó la solución resultante con agua (2 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para proporcionar un aceite de color pardo. Se purificó el  
50 producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (400 g, eluyendo con diclorometano:metanol 95:5). Se trituró el sólido resultante con dietiléter y se aisló por filtración para proporcionar 5,37 g de {4-(8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil}carbamato de *terc*-butilo de *terc*-butilo en forma de un polvo blanquecino.

## Parte D

Se añadió mCPBA (1 equivalente, pureza del 60%) a una solución 0,1 M del material de la Parte C (1 equivalente) en cloroformo. Se agitó la reacción en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Durante la reacción, se añadió más mCPBA cuando la reacción parecía detenerse. A continuación, se lavó la reacción con carbonato sódico acuoso al 1% (x 2-3) y salmuera (x 1), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida.

## Parte E

Se añadieron hidróxido de amonio y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1 equivalente) en exceso a una solución 0,5-2 M del material de la Parte D (1 equivalente) en dicloroetano. Se calentó la reacción a 70 °C durante una a dos horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se lavó la solución orgánica con carbonato sódico acuoso al 1% (x 3), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Para los Ejemplos 70, 71 y 73, el material se usó sin purificación. Para el Ejemplo 72, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo secuencialmente con diclorometano:metanol 92,5:7,5 y diclorometano:metanol 90:10).

## Parte F

Se siguió una modificación del método general descrito en la Parte F del Ejemplo 50. Se calentó una solución del material de la Parte E y ácido clorhídrico en etanol a reflujo durante 30 minutos a dos horas. Se disolvió en agua la sal obtenida en la reacción, y se lavó la solución acuosa con cloroformo. Se añadió hidróxido de amonio concentrado a la solución acuosa hasta que el pH se hizo básico. El producto deseado bien se aisló por filtración (Ejemplo 70) o se extrajo con cloroformo (Ejemplos 71-73). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera o carbonato sódico acuoso al 1%, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto mostrado en la siguiente tabla. Debajo de la tabla, se muestra la purificación y la caracterización del producto para cada ejemplo.

Ejemplo	Reactivo para la Parte C	R
70	Ortovalerato de trimetilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
71	Ortopropionato de trietilo	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
72	Ortoacetato de trietilo	-CH <sub>3</sub>
73	Cloruro de etoxiacetilo	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

## Ejemplo 70

1-(4-Aminobutil)-8-benciloxi-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se secó el sólido aislado durante una noche en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 1-(4-aminobutil)-8-benciloxi-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, p.f. 161,2-163,6 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,58-7,33 (m, 7H), 7,19 (dd, *J* = 9,4; 2,5 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,32 (s a, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 153,4; 153,2; 150,7; 140,1; 137,7; 132,3; 128,8; 128,1; 128,0; 127,8; 127,2; 117,2; 115,1; 103,0; 69,9; 45,1; 41,6; 30,4; 30,0; 27,9; 26,6; 22,3; 14,2;

EM (APCI) *m/z* 418 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O•0,15 H<sub>2</sub>O: %C, 71,45; %H, 7,51; %N, 16,67. Encontrado: %C, 71,22; %H, 7,59; %N, 16,52.

**Ejemplo 71**1-(4-Aminobutil)-8-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

El producto se aisló en forma de un sólido de color castaño.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,58-7,33 (m, 7H), 7,18 (dd,  $J = 9,0; 2,6$  Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,25 (s a, 2H), 2,93 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 1,36 (m, 3H).

**Ejemplo 72**1-(4-Aminobutil)-8-benciloxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

El producto se aisló en forma de un polvo blanquecino.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,57-7,31 (m, 7H), 7,17 (dd,  $J = 9,0; 2,7$  Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,34 (s a, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

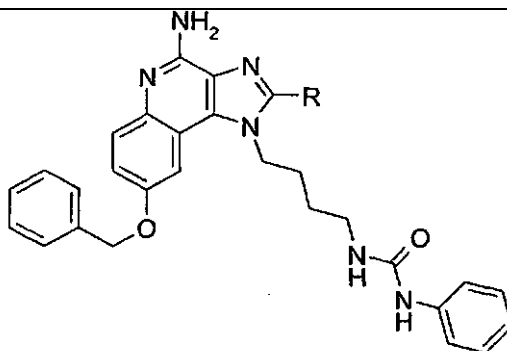
**Ejemplo 73**1-(4-Aminobutil)-8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

El producto se aisló en forma de un sólido de color naranja.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,59-7,32 (m, 7H), 7,22 (dd,  $J = 9,0; 2,7$  Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,58 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,17 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

EM (APCI)  $m/z$  420 (M + H) $^+$ .**Ejemplos 74-77**

20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución 0,50-0,1 M del material de partida indicado en la siguiente tabla (1-2 g) en el disolvente indicado en la siguiente tabla hasta 0 °C. Se añadió isocianato de fenilo (1 equivalente) gota a gota. Se agitó la reacción durante 15 minutos a 0 °C y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante dos horas o durante una noche, momento en el que se formó un precipitado. Bajo la tabla se ofrece la purificación y la caracterización de cada compuesto.



Ejemplo	Material de partida	Disolvente	R
74	Ejemplo 70	diclorometano	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
75	Ejemplo 71	diclorometano	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
76	Ejemplo 72	cloroformo	-CH <sub>3</sub>
77	Ejemplo 73	cloroformo	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

25

**Ejemplo 74**

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-*N'*-fenilurea

Se retiraron los volátiles a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se diluyó con hexanos. El precipitado resultante se aisló por filtración, y posteriormente se secó durante una noche en un horno de vacío a 60 °C. Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 g, eluyendo con diclorometano:metanol 85:15). Se secó el producto purificado en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 0,83 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-1*H*-fenilurea en forma de microcristales amarillos, p.f. 190-194 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,42 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,36 (m, 5H), 7,19 (m, 3H), 6,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 13 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>): 155,6; 153,8; 153,5; 150,4; 140,9; 139,2; 137,6; 132,5; 128,9; 128,8; 128,1; 127,9; 127,4; 127,1; 121,3; 118,0; 117,5; 115,0; 102,9; 70,0; 44,9; 39,0; 30,0; 27,9; 27,4; 26,5; 22,3; 14,1;

EM (APCI) *m/z* 537 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•0,50 H<sub>2</sub>O: %C, 70,44; %H, 6,84; %N, 15,40. Encontrado: %C, 70,17; %H, 6,66; %N, 15,32.

**Ejemplo 75**

Hidrocloruro de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-*N'*-fenilurea

Se retiraron los volátiles a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1M al residuo. Se calentó la reacción a reflujo durante dos días. Se formó un precipitado y se aisló por filtración. Se recrystalizó el producto en metanol y una pequeña cantidad de diclorometano. Se aislaron los cristales por filtración, se lavaron con metanol frío y se secaron en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 0,59 g de hidrocloruro de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-*N'*-fenilurea en forma de un sólido cristalino de color amarillo, p.f. > 250 °C. Se obtuvieron otros 0,66 g tras concentrar las aguas madre a presión reducida.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,62 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (s a, 2H), 7,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,36 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,02 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,9; 155,8; 155,6; 148,1; 141,0; 136,9; 134,8; 128,9; 128,9; 128,4; 128,3; 128,0; 125,1; 121,2; 120,4; 119,6; 117,8; 113,6; 104,5; 70,2; 45,3; 38,8; 27,5; 27,3; 20,4; 12,0;

EM (APCI) *m/z* 509 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•1,0 HCl•0,20 H<sub>2</sub>O: %C, 65,67; %H, 6,14; %N, 15,32; %Cl, 6,46. Encontrado: %C, 65,38; %H, 6,17; %N, 15,22; %Cl, 6,45.

**Ejemplo 76**

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-*N'*-fenilurea

Se aisló el precipitado de reacción por filtración y se secó durante una noche en un horno de vacío a 60 °C. Se trituró el sólido con cloroformo (250 ml) que contenía pequeñas cantidades de metanol y diclorometano, se aisló por filtración y se mezcló con hidróxido de amonio diluido y cloroformo. Se extrajo la solución acuosa con cloroformo (4 x 200 ml), y se concentraron las fracciones orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se recrystalizó el residuo en metanol y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 ml, eluyendo secuencialmente con cloroformo:metanol 90:10 y 87:13 para proporcionar 0,74 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-*N'*-fenilurea en forma de un polvo de color blanco, p.f. 202,1-204,5 °C.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 5H), 7,21-7,16 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,14 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,53 (m, 2H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 155,6; 153,3; 150,6; 150,2; 140,9; 139,6; 137,6; 132,4; 128,9; 128,8; 128,1; 127,9; 127,9; 127,1; 121,3; 118,0; 117,4; 115,0; 102,7; 69,9; 45,2; 39,1; 27,7; 27,5; 13,9;

EM (APCI) *m/z* 495 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•0,50 H<sub>2</sub>O: %C, 69,17; %H, 6,21; %N, 16,69. Encontrado: %C, 69,27; %H, 6,16; %N, 16,81.

**Ejemplo 77**

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-*N'*-fenilurea

Se aisló el precipitado de reacción por filtración y se secó durante una noche en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}-*N'*-fenilurea en forma de un polvo blanquecino, p.f. 186,1-188,5 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,39 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,35 (m, 5H), 7,18 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,16 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,55 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 155,5; 153,3; 151,0; 149,3; 140,9; 140,5; 137,6; 133,0; 128,9; 128,8; 128,1; 128,0; 127,9; 127,0; 121,2; 117,9; 114,9; 102,9; 69,9; 65,7; 64,6; 45,5; 39,2; 28,1; 27,6; 15,3;

EM (APCI) *m/z* 539 (M + H)<sup>+</sup>;

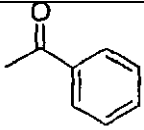
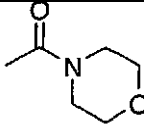
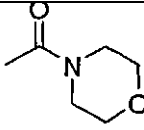
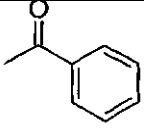
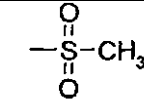
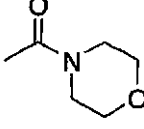
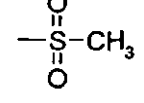
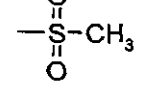
Anál. calc. para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>•0,20 H<sub>2</sub>O: %C, 68,67; %H, 6,40; %N, 15,50. Encontrado: %C, 68,53; %H, 6,25; %N, 15,30.

**Ejemplos 78-89**

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución 0,50-0,1 M del material de partida indicado en la siguiente tabla (1-2 g, 1 equivalente) y trietilamina (1,1 equivalentes) en diclorometano anhidro hasta 0 °C. Se añadió el reactivo indicado en la siguiente tabla (1 equivalente) gota a gota durante un periodo de cinco a diez minutos. Se agitó la reacción durante 15 minutos a 0 °C y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante dos horas o durante una noche. Se lavó la reacción con agua (100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Bajo la tabla se ofrece la purificación y caracterización de cada compuesto.

Ejemplo	Material de partida	R	Reactivo	R'
78	Ejemplo 70	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cloruro de metanosulfonilo	
79	Ejemplo 70	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cloruro de benzoílo	
80	Ejemplo 70	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cloruro de bencenosulfonilo	
81	Ejemplo 70	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cloruro de 4-morfolinocarbonilo	



Ejemplo	Material de partida	R	Reactivo	R'
82	Ejemplo 71	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cloruro de benzoílo	
83	Ejemplo 72	-CH <sub>3</sub>	Cloruro de 4-morfolincarbonilo	
84	Ejemplo 73	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cloruro de 4-morfolincarbonilo	
85	Ejemplo 72	-CH <sub>3</sub>	Cloruro de benzoílo	
86	Ejemplo 73	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cloruro de metanosulfonilo	
87	Ejemplo 71	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Cloruro de 4-morfolincarbonilo	
88	Ejemplo 72	-CH <sub>3</sub>	Cloruro de metanosulfonilo	
89	Ejemplo 71	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Anhídrido metanosulfónico	

**Ejemplo 78**

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida

5 Se recristalizó el producto en bruto en acetato de etilo. Se secaron los cristales durante una noche en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 1,74 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida en forma de microcristales naranjas, p.f. 178,5-181,6 °C.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,57-7,49 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,17 (dd, *J* = 8,8; 2,4 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,3, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 153,5; 153,2; 150,6; 140,1,137,7; 132,3; 128,8; 128,1; 127,9; 127,2; 117,2; 115,1; 102,9; 69,9; 44,7; 42,5; 39,3; 30,1; 27,7; 26,9; 26,5; 22,3; 14,2;

EM (APCI) *m/z* 496 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para  $C_{26}H_{33}N_5O_3S$ : %C, 63,01; %H, 6,71; %N, 14,13; %S, 6,47. Encontrado: %C, 62,77; %H, 6,52; %N, 14,07; %S, 6,31.

#### Ejemplo 79

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]butil}benzamida

- 5 Se disolvió el producto en bruto en un pequeño volumen de diclorometano:metanol, y se añadieron hexanos. Se aisló el precipitado resultante por filtración, se lavó con hexanos y se secó a alto vacío a 70 °C. Se recristalizó el sólido en dicloroetano, se aisló por filtración, se lavó con dicloroetano frío y se secó en un horno de vacío. Se disolvieron los cristales en una pequeña cantidad de diclorometano y metanol, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,56 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]butil}benzamida en forma de un polvo castaño, p.f. 173,3 - 174,5 °C.

RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,48 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,57- 7,32 (m, 10H), 7,17 (m, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,90 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H);

- 15 RMN de  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  166,6; 153,5; 153,2; 150,6; 140,0; 137,6; 134,9; 132,3; 131,3; 128,8; 128,5; 128,1; 128,0; 127,9; 127,4; 127,2; 117,3; 115,1; 102,8; 69,9; 44,8; 30,1; 28,0; 26,7; 26,5; 22,3; 14,1;

EM (APCI)  $m/z$  522 (M + H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $C_{32}H_{35}N_5O_2$ : %C, 73,68; %H, 6,76; %N, 13,42. Encontrado: %C, 73,39; %H, 6,68; %N, 13,41.

#### Ejemplo 80

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]butil}bencenosulfonamida

- 20 Al finalizar la reacción, había un precipitado presente, y se aisló por filtración. No se realizó un procesamiento acuoso. Se recristalizó el sólido en dicloroetano, se aisló por filtración, se lavó con dicloroetano frío y se secó en un horno de vacío a 80 °C para proporcionar 1,88 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]butil}bencenosulfonamida en forma de un polvo castaño, p.f. 203,9-205,1 °C.

- 25 RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,73 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 7H), 7,34 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,16 (dd,  $J = 9,3$ ; 2,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,41 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,95 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H);

RMN de  $^{13}C$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  153,5; 153,2; 150,6; 140,9; 140,1; 137,7; 132,6; 132,3; 129,5; 128,8; 128,1; 128,0; 127,8; 127,2; 126,7; 117,3; 115,1; 102,9; 69,9; 44,6; 42,6; 30,0; 27,4; 26,6; 26,5; 22,3; 14,2;

- 30 EM (APCI)  $m/z$  558 (M + H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $C_{31}H_{35}N_5O_3S$ : %C, 66,76; %H, 6,33; %N, 12,56; %S, 5,75. Encontrado: %C, 66,47; %H, 5,92; %N, 12,37; %S, 5,53.

#### Ejemplo 81

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]butil}morfolin-4-carboxamida

- 35 Al finalizar la reacción, había un precipitado presente, y se aisló por filtración. Se sometió el filtrado a condiciones de procesamiento acuoso, y el sólido resultante se recristalizó en dicloroetano, se aisló por filtración y se secó a alto vacío. Se trituró el precipitado de reacción con agua durante una noche, se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó durante dos días en un horno de vacío a 80 °C para proporcionar *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]butil}morfolin-4-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 177,2-178,6 °C.

RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,58-7,50 (m, 3H), 7,43-7,31 (m, 4H), 7,18 (dd,  $J = 8,8$ ; 2,4 Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,95 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H);

- 45 RMN de  $^{13}C$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  158,0; 153,3; 153,3; 150,6; 139,9; 137,7; 132,3; 128,8; 128,1; 127,9; 127,2; 117,3; 115,1; 102,9; 69,9; 66,2; 44,9; 44,1; 30,1; 27,9; 27,3; 26,5; 22,3; 14,2;

EM (APCI)  $m/z$  531 (M + H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $C_{30}H_{38}N_6O_3 \cdot 0,65 H_2O$ : %C, 66,44; %H, 7,30; %N, 15,50. Encontrado: %C, 66,37; %H, 7,04; %N, 15,60.

**Ejemplo 82**

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}benzamida

Al finalizar la reacción, había un precipitado presente, y se aisló por filtración. El precipitado se trituró con agua, se aisló por filtración y se secó en un horno de alto vacío para proporcionar 1,55 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}benzamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 226 - 230 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,49 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 838 Hz, 1H), 7,50-7,32 (m, 9H), 7,17 (m, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 166,2; 154,0; 152,8; 150,2; 139,6; 137,2; 134,5; 132,0; 130,7,128,3,128,1; 127,6; 127,5; 127,4; 127,0; 126,7; 116,8; 114,6; 102,4; 69,5; 44,3; 38,6; 27,5; 26,2; 20,0; 12,0;

EM (APCI) *m/z* 494 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: %C, 73,00; %H, 6,33; %N, 14,19. Encontrado: %C, 72,61; %H, 6,40; %N, 14,10.

**Ejemplo 83**

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-metil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-1-il]butil}morfolin-4-carboxamida

Se recristalizó el producto en bruto en dicloroetano y se aislaron los cristales por filtración, se lavaron con dicloroetano frío y se secaron en un horno de vacío a 70 °C. Se concentraron las aguas madre a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 ml, eluyendo con diclorometano:metanol 90:10). Se secó el sólido recuperado de la cromatografía en columna durante dos días en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}morfolin-4-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 177,8-179,5 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,58-7,50 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,18 (dd, *J* = 8,7-2,5, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 2H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,9; 153,3; 150,5; 150,2; 139,7; 137,7; 132,5; 128,8; 128,1; 127,9; 127,7; 127,0; 117,3; 115,0; 102,8; 69,9; 66,2; 45,2; 44,1; 27,6; 27,3; 13,9;

EM (APCI) *m/z* 489 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>•0,15 H<sub>2</sub>O: %C, 66,01; %H, 6,63; %N,17,11. Encontrado: %C, 65,88; %H, 6,80; %N, 17,26.

**Ejemplo 84**

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}morfolin-4-carboxamida

Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y se secó el sólido resultante en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 1,21 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}morfolin-4-carboxamida en forma de un polvo de color amarillo, p.f. 150,4-152,8 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,59-7,50 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 4H), 7,21 (dd, *J* = 9,4; 2,5 Hz, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 3,55 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,9; 153,4; 150,9; 149,4; 140,2; 137,6; 133,1; 128,8; 128,1; 127,9; 127,0; 117,9; 114,9; 103,1; 69,9; 66,2; 65,7; 64,6; 45,6; 44,1; 28,1; 27,5; 15,3;

EM (APCI) *m/z* 533 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: %C, 65,39; %H, 6,81; %N, 15,78. Encontrado: %C, 65,21; %H, 6,52; %N, 15,49.

**Ejemplo 85**

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}benzamida

Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 78-89 con la excepción de que se usó cloroformo como disolvente. Se recristalizó el producto en bruto en dicloroetano, se aisló por filtración, se lavó con metanol frío y se secó en un horno de vacío a 60 °C. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (200 ml, eluyendo secuencialmente con cloroformo:metanol 93:7 y 90:10) y una segunda recristalización en dicloroetano para proporcionar 0,50 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}benzamida en forma de

un polvo blanco, p.f. 244,2 - 245,2 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,47 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,56-7,32 (m, 10H), 7,16 (m, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,49 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 2H);

5 RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 166,6; 153,2; 150,6; 150,1; 140,1; 137,7; 135,4; 132,4; 131,3; 128,8; 128,5; 128,1; 128,0; 127,9; 127,4; 127,1; 117,3; 115,0; 102,8; 69,9; 45,1; 39,1; 27,8; 26,7; 13,9;

EM (APCI) *m/z* 480 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: %C, 72,63; %H, 6,10; %N, 14,60. Encontrado: %C, 72,28; %H, 6,15; %N, 14,59.

### Ejemplo 86

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida

10 Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 78-89 con la excepción de que se usó cloroformo como disolvente. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g, eluyendo con diclorometano:metanol 92,5:7,5) y se secó en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida en forma de un polvo blanquecino, p.f. 182,3-184,6 °C.

15 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,58-7,34 (m, 7H), 7,21 (dd, *J* = 9,4; 2,5 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,17, (t, *J* = 6,9 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 153,3; 15,9; 149,3; 140,4; 137,6; 133,0; 128,8; 128,1; 127,9; 127,1; 117,8; 114,9; 103,2; 69,9; 65,8; 64,6; 45,4; 42,6; 27,9; 27,2; 15,3;

20 EM (APCI) *m/z* 498 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: %C, 60,34; %H, 6,28; %N, 14,07. Encontrado: %C, 59,99; %H, 6,19; %N, 13,87.

### Ejemplo 87

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}morfolin-4-carboxamida

25 Se recristalizó el producto en bruto en dicloroetano (100 ml), se aisló por filtración, se lavó con dicloroetano frío y se secó en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 1,40 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}morfolin-4-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 190,1-191,3 °C.

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,57-7,50 (m, 3H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,18 (dd, *J* = 8,8; 2,4 Hz, 1H), 6,51 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,36 (m, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,5; 154,0; 152,8; 150,2; 139,6; 137,2; 131,2; 128,3; 127,6; 127,5; 127,4; 126,8; 116,8; 114,6; 102,4; 69,5; 65,8; 44,4; 43,7; 27,4; 26,9; 19,9; 12,1;

EM (APCI) *m/z* 503 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: %C, 66,91; %H, 6,82; %N, 16,72. Encontrado: %C, 66,64; %H, 6,70; %N, 16,60.

### 35 Ejemplo 88

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida

40 Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 78-89 con la excepción de que se usó cloroformo como disolvente. Al finalizar la reacción, había un precipitado presente, y se aisló por filtración. Se trituró el sólido resultante con agua y se aisló por filtración para proporcionar una sal de hidrocloreto. Se mezcló la sal con hidróxido de amonio, y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo (x 5). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,57 g de un sólido de color blanquecino. Se recristalizó el sólido en metanol, se aisló por filtración, se lavó con dietiléter y se secó durante dos días en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida en forma de un polvo blanquecino.

45 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,56-7,49 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m, 2H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 153,2; 150,6; 150,1; 140,1; 137,7; 132,4; 128,8; 128,1; 128,0; 127,9; 127,1; 117,2;

115,9; 102,9; 70,0; 45,0; 42,5; 39,5; 27,5; 27,0; 13,9;

EM (APCI)  $m/z$  454 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S•0,70 H<sub>2</sub>O: C, 59,26; H, 6,14; N, 15,02; S, 6,88. Encontrado: C, 59,25; H, 6,19; N, 15,08; S, 7,00.

## 5 Ejemplo 89

*N*-{4-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida

Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 78-89 con la excepción de que se usó acetonitrilo como disolvente. Se requirió un calentamiento para disolver el material de partida, y la trietilamina y el anhídrido metanosulfónico se añadieron cuando la solución estaba caliente. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (130 g, eluyendo con diclorometano:metanol 92,5:7,5) para proporcionar 1,4 g de un polvo blanco. Se recristalizó el polvo en dicloroetano, se aisló por filtración, se lavó con hexanos y se secó en un horno de vacío para proporcionar 1,05 g de *N*-{4-[4-amino-8-(benciloxi)-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida en forma de un polvo de color amarillo, p.f. 186-191 °C.

15 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,58-7,50 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

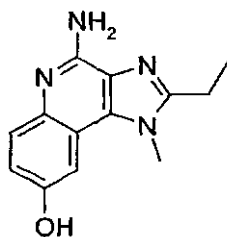
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 154,4; 153,2; 150,6; 140,0; 137,7; 132,4; 128,8; 128,1; 127,9; 127,2; 117,2; 115,1; 102,9; 69,9; 44,6; 42,5; 39,5; 27,7; 27,0; 20,3; 12,4;

EM (APCI)  $m/z$  468 (M + H)<sup>+</sup>;

20 Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S•0,50 H<sub>2</sub>O: %C, 60,48; %H, 6,35; %N, 14,70; %S, 6,73. Encontrado: %C, 60,37; %H, 6,41; %N, 14,63; %S, 6,51.

## Ejemplo 90

4-Amino-2-etil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol



25 Se siguió el método general descrito en el Ejemplo 5 usando 8-benciloxi-2-etil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,47 g, 1,4 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 57, en lugar de 7-benciloxi-2-propil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina. La hidrogenación se completó en cuatro horas y tras retirar el catalizador por filtración, se concentró el filtrado a presión reducida hasta un volumen reducido. Se añadieron hexanos y se formó un precipitado, que se aisló por filtración y se lavó con hexanos.

30 Se recristalizó el sólido en metanol para proporcionar 70 mg de 4-amino-2-etil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol en forma de un sólido cristalino blanco, p.f. > 240 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,23 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,92 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

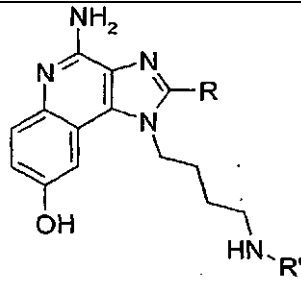
EM (IE)  $m/z$  242,1172 (242,1168 calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O);

35 Anál. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: %C, 64,45; %H, 5,82; %N, 23,12. Encontrado: %C, 63,97; %H, 5,81; %N, 23,14.

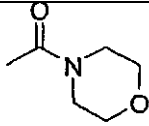
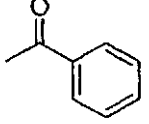
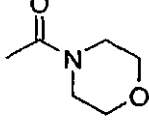
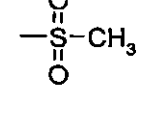
## Ejemplos 91-103

Se añadió una solución 0,01-0,03 M del material de partida indicado en la tabla que figura a continuación (~1 g) en etanol a un recipiente Parr cargado con paladio al 10% sobre carbono (0,3-0,7 g), y se puso la reacción bajo presión de hidrógeno (50 psi, 3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) durante entre cuatro y 24 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida. Bajo la tabla se ofrece la purificación y la caracterización para cada compuesto.

40



Ejemplo	Material de partida	R	R'
91	Ejemplo 75	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
92	Ejemplo 76	-CH <sub>3</sub>	
93	Ejemplo 77	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
94	Ejemplo 78	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
95	Ejemplo 79	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
96	Ejemplo 80	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
97	Ejemplo 81	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
98	Ejemplo 82	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
99	Ejemplo 83	-CH <sub>3</sub>	

Ejemplo	Material de partida	R	R'
100	Ejemplo 84	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
101	Ejemplo 85	-CH <sub>3</sub>	
102	Ejemplo 87	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
103	Ejemplo 89	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

**Ejemplo 91**

*N*-[4-(4-Amino-2-etil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N'*-fenilurea

5 Se agitó el producto en bruto, obtenido en forma de sal de hidrocloreuro, con hidróxido de amonio acuoso (pH 11) durante dos horas, se aisló por filtración y se lavó con agua. A continuación, se recristalizó el sólido en metanol y se aislaron los cristales por filtración, se lavaron con metanol frío y se secaron en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 0,44 g de *N*-[4-(4-amino-2-etil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N'*-fenilurea en forma de un sólido de color pardo.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,35 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (t, 5,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,93 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,35 (m, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,5; 156,0; 154,1; 151,9; 142,8; 140,9, 134,2; 130,9; 129,8; 129,0; 123,2; 119,9; 119,0; 117,5; 105,5; 46,7; 40,8; 29,8; 29,2; 22,2; 14,3;

EM (APCI) *m/z* 419 (M + H)<sup>+</sup>;

15 Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•0,25 H<sub>2</sub>O: %C, 65,31; %H, 6,32; %N, 19,87. Encontrado: %C, 65,35; %H, 6,21; %N, 19,74.

**Ejemplo 92**

*N*-[4-(4-Amino-8-hidroxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N'*-fenilurea

20 Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con diclorometano:metanol:hidróxido de amonio 89:10:1) para proporcionar 0,270 g de *N*-[4-(4-amino-8-hidroxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N'*-fenilurea en forma de un sólido de color melocotón.

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,59 (m, 2H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 155,1; 151,8; 149,5; 149,3; 140,4; 138,4; 131,8; 128,5; 127,3; 126,5; 120,9; 117,5; 116,6; 115,0; 103,0; 44,7; 38,6; 27,3; 26,9; 13,4;

EM (APCI) *m/z* 405 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•0,25 H<sub>2</sub>O: %C, 64,61; %H, 6,04; %N, 20,55. Encontrado: %C, 64,27; %H, 6,07; %N,

20,21.

**Ejemplo 93***N*-[4-(4-Amino-2-etoximetil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N'*-fenilurea

5 Se recristalizó el producto en bruto en metanol; se aislaron los cristales por filtración y se secaron durante dos días en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 0,72 g de *N*-[4-(4-amino-2-etoximetil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]-*N'*-fenilurea en forma de un polvo fino blanco rosáceo, p.f. 218,4-220,8 °C.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,38 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 6,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,51 (m, 2H), 3,54 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,14 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 155,6; 152,3; 150,3; 149,0; 140,9; 139,4; 132,9; 128,9; 127,9; 127,0; 121,3,118,0; 117,6; 115,4; 103,9; 65,8; 64,6; 45,6; 39,1,28,1,27,4; 15,3;

EM (APCI) *m/z* 449 (M + H)<sup>+</sup>;

15 Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>•0,25 H<sub>2</sub>O: %C, 63,63; %H, 6,34; %N, 18,55. Encontrado: %C, 63,57; %H, 6,42; %N, 18,63.

**Ejemplo 94***N*-[4-(4-Amino-2-butil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida

20 Se recristalizó el producto en bruto en etanol; se aislaron los cristales por filtración, se lavaron con etanol frío y se secaron a alto vacío para proporcionar 0,74 g de *N*-[4-(4-amino-2-butil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida en forma de un polvo castaño, p.f. 223 - 227 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,33 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,8; 2,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,43 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,81 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

25 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 153,2; 152,2; 150,0; 138,9; 132,1; 127,8; 127,2; 117,0; 115,5; 103,5; 44,7; 42,5; 30,1; 27,8; 26,7; 26,5; 22,3; 14,2;

EM (APCI) *m/z* 406 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: %C, 56,28; %H, 6,71; %N, 17,27; %S, 7,91. Encontrado: %C, 56,00; %H, 6,61; %N, 17,18; %S, 7,73.

**Ejemplo 95***N*-[4-(4-Amino-2-butil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]benzamida

Se recristalizó el producto en bruto en etanol; se aislaron los cristales por filtración, se lavaron con etanol frío y se secaron en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 0,54 g de *N*-[4-(4-amino-2-butil-8-hidroxi-1*H*-irmdazo en forma de un polvo blanco, p.f. 188,2-189,5 °C.

35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,36 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,8; 2,4,1H), 6,11 (s, 2H), 4,46 (t, *J* = 7,3, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,39 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 166,7; 153,2; 152,2; 149,9; 138,9; 134,9; 132,1; 131,4; 128,6; 127,8; 127,4; 127,2; 117,0; 115,5; 103,5; 44,9; 39,0; 30,1; 28,0; 26,5; 22,3; 14,1;

EM (APCI) *m/z* 432 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>•1,15 H<sub>2</sub>O: %C, 66,40; %H, 6,98; %N, 15,49. Encontrado: %C, 66,16; %H, 6,72; %N, 15,54.

**Ejemplo 96***N*-[4-(4-Amino-2-butil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]bencenosulfonamida

45 Se recristalizó el producto en bruto en metanol (31 ml/g); se aislaron los cristales por filtración, se lavaron con metanol frío y se secaron durante dos días en un horno de vacío a 80 °C para proporcionar 0,25 g de



*N*-[4-(4-amino-2-butil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]bencenosulfonamida en forma de un polvo fino blanco, p.f. 219-223 °C.

5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,33 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,66-7,52 (m, 4H), 7,47 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,8; 2,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 4H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 153,2; 152,2; 149,9; 140,8; 138,8; 132,7; 132,1; 129,5; 127,7; 127,1; 126,7; 117,1; 115,5; 103,6; 44,7; 42,6; 30,0; 27,7; 26,5; 26,4; 22,3; 14,2;

EM (APCI) *m/z* 468 (M + H)<sup>+</sup>;

10 Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S•0,23 H<sub>2</sub>O: %C, 61,11; %H, 6,30; %N, 14,85; %S, 6,80. Encontrado: %C, 61,16; %H, 6,32; %N, 14,89; %S, 6,85.

#### Ejemplo 97

*N*-[4-(4-Amino-2-butil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]morfolin-4-carboxamida

15 Se recristalizó el producto en bruto en metanol (29 ml/g); se aislaron los cristales por filtración, se lavaron con metanol frío y se secaron durante varios días en un horno de vacío para proporcionar 0,21 g de *N*-[4-(4-amino-2-butil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]morfolin-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco, p.f. 177-182 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,33 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,3; 2,9 Hz, 1H), 6,53 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 4,42 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,95 (m, 3H);

20 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 158,0; 153,1; 152,2; 150,0; 138,9; 132,1; 127,8; 127,2; 117,0; 115,6; 103,5; 66,3; 44,9; 44,1; 30,1; 27,9; 27,2; 26,5; 22,3; 14,2;

EM (APCI) *m/z* 441 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: %C, 62,71; %H, 7,32; %N, 19,08. Encontrado: %C, 62,36; %H, 7,40; %N, 18,96.

#### Ejemplo 98

25 *N*-[4-(4-Amino-2-etil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]benzamida

Se recristalizó el producto en bruto en cloroformo y se secó durante varios días en un horno de vacío a 70 °C. Se trituró el sólido con dietiléter y luego se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol. Se retiraron los disolventes a presión reducida y se secó el polvo resultante durante varios días en un horno de vacío a 70 °C para proporcionar *N*-[4-(4-amino-2-etil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]benzamida en forma de un polvo blanquecino.

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,39 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,34 (c, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 166,7; 154,2; 152,3; 150,0; 138,8; 135,0; 132,3; 131,4; 128,6; 127,7; 127,5; 127,1; 117,1; 115,5; 103,6; 44,8; 27,9; 26,6; 20,3; 12,4;

35 EM (APCI) *m/z* 404 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>•0,50 H<sub>2</sub>O: %C, 66,97; %H, 6,35; %N, 16,98. Encontrado: %C, 66,80; %H, 6,16; %N, 16,79.

#### Ejemplo 99

*N*-[4-(4-Amino-8-hidroxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]morfolin-4-carboxamida

40 Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 ml, eluyendo con diclorometano:metanol:hidróxido de amonio 84:15:1) para proporcionar 0,280 g de *N*-[4-(4-amino-8-hidroxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]morfolin-4-carboxamida en forma de un polvo blanquecino.

45 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,31 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,54 (m, 2H);

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,1; 151,3; 149,0; 148,9; 138,0; 131,3; 126,9; 126,1; 116,1; 114,6; 102,5; 65,3;

44,3; 43,3; 26,7; 26,3; 13,0;

EM (APCI)  $m/z$  399 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>•0,25 H<sub>2</sub>O: %C, 59,61; %H, 6,63; %N, 20,86. Encontrado: %C, 59,54; %H, 6,59; %N, 20,71.

### 5 Ejemplo 100

*N*-[4-(4-Amino-2-etoximetil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]morfolin-4-carboxamida

Se trituró el producto en bruto con dietiléter y se secó durante una noche en un horno de vacío a 60 °C. A continuación, se mezcló el sólido con metanol, y se concentró la mezcla a presión reducida. Después se secó el sólido durante dos días en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar *N*-[4-(4-amino-2-etoximetil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]morfolin-4-carboxamida en forma de un polvo fino blanco rosáceo.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 6,40 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,16 (m, 3H);

15 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 158,0; 152,4; 150,2; 149,1; 139,1,123,9; 127,7; 126,9; 117,6; 115,4; 103,9; 66,3; 65,7; 64,6; 45,7; 44,1; 28,0; 27,3; 15,3;

EM (APCI)  $m/z$  443 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>•0,77 H<sub>2</sub>O: %C, 57,90; %H, 6,97; %N, 18,41. Encontrado: %C, 58,29; %H, 6,95; %N, 18,45.

### 20 Ejemplo 101

*N*-[4-(4-Amino-8-hidroxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]benzamida

Se recristalizó el producto en bruto en metanol (10 ml); se aislaron los cristales por filtración y se secaron en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 0,106 g de *N*-[4-(4-amino-8-hidroxi-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]benzamida en forma de un sólido cristalino de color rosa.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,33 (s, 1H), 8,48 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,35 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,3; 2,5 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,68 (m, 2H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 166,7; 152,2; 149,9; 149,8; 138,9; 135,0; 132,2; 131,4; 128,6,127,8; 127,5; 127,0; 117,0; 115,5; 103,4; 45,2; 27,7; 26,6; 13,9;

30 EM (APCI)  $m/z$  390 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>•0,50 H<sub>2</sub>O: %C, 66,32; %H, 6,07; %N, 17,58. Encontrado: %C, 66,26; %H, 5,88; %N, 17,55.

### Ejemplo 102

*N*-[4-(4-Amino-2-etil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]morfolin-4-carboxamida

35 Se recristalizó el producto en bruto en 2-propanol; se secaron los cristales durante dos días en un horno de vacío y luego se disolvieron en una mezcla de etanol, metanol y diclorometano. Se retiraron los disolventes a presión reducida, y se trituró el sólido resultante con dietiléter y se secó en un horno de vacío para proporcionar *N*-[4-(4-amino-2-etil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]morfolin-4-carboxamida en forma de un polvo blanquecino.

40 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,34 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,7; 2,5 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,92 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 158,0; 154,2; 152,3; 149,9; 138,7; 132,3; 127,7; 127,0; 117,1,115,5; 103,6; 66,2; 44,9; 44,1; 27,8; 27,2; 20,3; 12,5;

45 EM (APCI)  $m/z$  413 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>•0,75 H<sub>2</sub>O: %C, 59,21; %H, 6,68; %N, 19,73. Encontrado: %C, 59,09; %H, 6,78; %N, 19,42.

**Ejemplo 103**

*N*-[4-(4-Amino-2-etil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida

Se recristalizó el producto en bruto en etanol en presencia de carbono activado (0,1 g). Se aislaron los cristales por filtración, se lavaron con etanol frío y luego se disolvieron en una mezcla de metanol, diclorometano y metanol. Se filtró el disolvente, se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío a 70 °C para proporcionar 0,36 g de *N*-[4-(4-amino-2-etil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco, p.f. 127,8- 130,2 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,34 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,14 (s, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

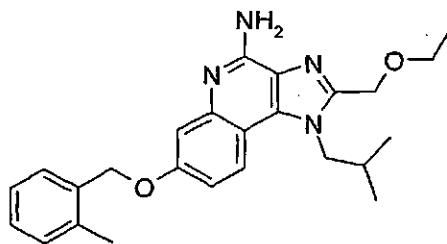
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 154,2; 152,3; 149,9; 138,6; 132,3; 127,6; 127,0; 117,1; 115,5; 103,6; 44,7; 42,5; 27,7; 26,7; 20,3; 12,4;

EM (APCI) *m/z* 378 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S•0,50 H<sub>2</sub>O: %C, 52,83; %H, 6,26; %N, 18,12; %S, 8,30. Encontrado: %C, 52,86; %H, 6,30; %N, 18,25; %S, 8,29.

**Ejemplo 104**

2-(Etoximetil)-7-[(2-metilbencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

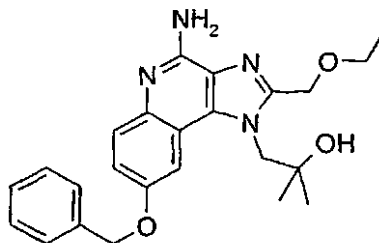


Se disolvió 4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (750 mg, 2,39 mmol) con calentamiento en DMF (50 ml). Se añadió carbonato de cesio sólido (1,55 g, 4,77 mmol). Después de 15 minutos, se añadió cloruro de 2-metilbencilo (487 mg, 2,63 mmol) a la mezcla. Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente, luego se vertió en agua (500-750 ml) y se formó inmediatamente un precipitado blanco lechoso. Se agitó la mezcla durante 1 hora y luego se aisló el precipitado por filtración. Se purificó el sólido por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con metanol al 0,5-2% en cloroformo) seguida de recristalización en 2-propanol. Se aisló el producto final por filtración y se secó durante una noche al vacío a 60 °C para proporcionar 780 mg de 2-(etoximetil)-7-[(2-metilbencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 216,0-218,0 °C.

Anal. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 71,74; H, 7,22; N, 13,39. Encontrado: C, 71,70; H, 7,57; N, 13,30.

**Ejemplo 105**

(4-Amino-8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol



Parte A

Se preparó 1-[[3-amino-6-(benciloxi)quinolin-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol de acuerdo con los métodos generales descritos en las Partes A y B del Ejemplo 54 usando 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina en lugar de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina en la Parte A. Se añadió cloruro de etoxiacetilo (5,37 g, 43,8 mmol) a una solución de 1-[[3-amino-6-(benciloxi)quinolin-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol (7,45 g, 22,1 mmol) en acetonitrilo (230 ml), y se agitó la reacción durante una noche. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en

diclorometano. Se lavó la solución resultante con bicarbonato sódico acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON (un producto automático modular de purificación ultrarrápida de alto rendimiento disponible en Biotage, Inc, Charlottesville, Virginia, EE.UU.) (cartucho de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol en proporciones que variaron de 98:2 a 95:5) para proporcionar hidrocloreto de *N*-[6-benciloxi-4-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]quinolin-3-il]-2-etoxiacetamida.

#### Parte B

Se trató el material de la Parte A con una solución de amoníaco en metanol (2 M) en un recipiente a presión. Se calentó la reacción a 160 °C durante seis horas y luego se concentró a presión reducida para proporcionar (8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanco, p.f. 138-140 °C.

#### Parte C

Se añadió ácido peracético (2,0 ml de 32% en peso en ácido acético diluido, 9,5 mmol) a una solución de (8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (2,5 g, 6,2 mmol) en acetato de etilo (400 ml), y se agitó la reacción durante dos días a temperatura ambiente. Se retiraron los volátiles a presión reducida, y se disolvió el residuo en diclorometano. Se lavó la solución resultante con bicarbonato sódico acuoso y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se recrystalizó el producto en bruto en una mezcla de acetato de etilo, hexanos y 2-propanol, y luego se purificó por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON (cartucho de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol en proporciones que variaron de 98:2 a 90:10) para proporcionar 1,9 g de (8-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido, p.f. 228-230 °C.

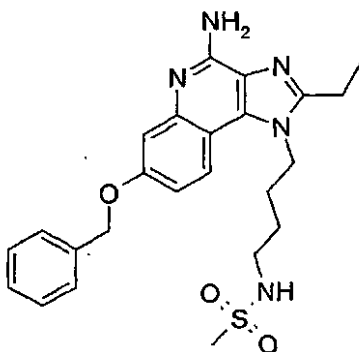
#### Parte D

Se usó una modificación del método general descrito en la Parte G del Ejemplo 54 para aminorar (8-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1,45 g, 3,44 mmol). Se agitó la reacción durante tres horas y tras el procesamiento acuoso, se recrystalizó el producto en 2-propanol para proporcionar (4-amino-8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido cristalino blanco, p.f. 181-182 °C.

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: %C, 68,55; %H, 6,71; %N, 13,32. Encontrado: %C, 68,45; %H, 6,62; %N, 13,46.

#### Ejemplo 106

*N*-[4-(4-Amino-7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida



#### Parte A

Se añadió *N*-(4-aminobutil)carbamato de *tert*-butilo (28,6 g, 152,0 mmol) gota a gota a una solución de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (40,7 g, 138 mmol), preparada en las Partes A-D del Ejemplo 1 y trietilamina (38,5 ml, 276 mmol) en diclorometano durante un periodo de 1,5 horas. Tras agitar la reacción durante 18 horas, se lavó la mezcla de reacción dos veces con agua y una vez con cloruro sódico acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se recrystalizó el producto en bruto en 2-propanol para proporcionar 51,4 g de [4-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un polvo pardo dorado.

#### Parte B

Se suspendió [4-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)butil]carbamato de *tert*-butilo (20,36 g, 43,6 mmol) en tolueno

(450 ml) y se añadió a un recipiente Parr cargado con platino al 5% sobre carbono (4,3 g) y una pequeña cantidad de tolueno. Se añadió 2-propanol (50 ml) y se cargó el recipiente con hidrógeno (30 psi,  $2,1 \times 10^5$  Pa). Se reemplazó el hidrógeno tres veces. Después de 4 horas, se retiró el catalizador por filtración a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se aclaró la torta de filtro con tolueno (0,5 l), tolueno al 50%/2-propanol (0,5 l) y 2-propanol (0,25 l). Se concentró el filtrado a presión reducida, y se mezcló el residuo con tolueno y se concentró a presión reducida para proporcionar 20,7 g de [4-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite viscoso de color negro.

#### Parte C

Se disolvió [4-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)butil]carbamato de *tert*-butilo (20,7 g, 43,6 mmol) en tolueno (225 ml). Se añadieron hidrocloreto de piridina (2,03 g) y ortopropionato de trimetilo (6,2 ml, 43,6 mmol), y se calentó la mezcla a reflujo durante 3,25 horas. Se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente, y se formó un precipitado fino. Se aisló el precipitado por filtración y se lavó con tolueno. Se dejó secar el sólido blanquecino durante 2 horas al vacío. Se evaporó el filtrado, y se disolvió el residuo en diclorometano. Se lavó la solución resultante con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido amorfo pardo. Se combinaron los sólidos para proporcionar 17,2 g de [4-(7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo.

#### Parte D

Se añadió mCPBA (10,6 g, 33,7 mmol) en una porción a una solución de [4-(7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo (16,0 g, 33,7 mmol) en cloroformo (270 ml). Tras agitar la reacción durante 1,5 horas, se añadió hidróxido de amonio (270 ml), se agitó la mezcla durante 15 minutos y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (6,42 g, 33,7 mmol) en tres porciones. Se agitó la reacción durante 18 horas. Se separaron las capas, y se extrajo la capa acuosa con diclorometano. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 9,73 g de [4-(4-amino-7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un polvo gris.

#### Parte E

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (18 ml) a una solución de [4-(4-amino-7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo (9,0 g, 18 mmol) en etanol (100 ml), y se agitó la reacción durante 15 minutos. Se retiró el etanol a presión reducida, y se disolvió el residuo dos veces en etanol y se concentró a presión reducida. Se agitó el residuo sólido con salmuera (25 ml) y agua (100 ml), y se ajustó el pH de la mezcla a 14 con la adición de hidróxido sódico acuoso al 50%. Se añadió diclorometano y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa dos veces con diclorometano (100 ml) y dos veces con cloroformo (100 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 7,00 g de 1-(4-aminobutil)-7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo blanquecino.

#### Parte F

Se mezcló 1-(4-aminobutil)-7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (7,0 g, 18 mmol) con cloroformo (180 ml), y se enfrió la suspensión con un baño de hielo/agua. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,59 ml, 20,5 mmol) gota a gota, y se agitó la reacción durante 18 horas. Se añadió carbonato sódico acuoso saturado a la solución y se separaron las capas. Se aisló el precipitado en la capa acuosa por filtración, se lavó con etanol y dietiléter, y se recrystalizó en una mezcla de metanol y cloroformo. Durante la recrystalización, se filtró la solución caliente a través de un filtro de fibra de vidrio. Se aisló *N*-[4-(4-amino-7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida (2,96 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Se concentró la capa orgánica a presión reducida, y se agitó el residuo con metanol en ebullición y se aisló por filtración para proporcionar 1,90 g de *N*-[4-(4-amino-7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco, p.f. 213,5-215 °C.

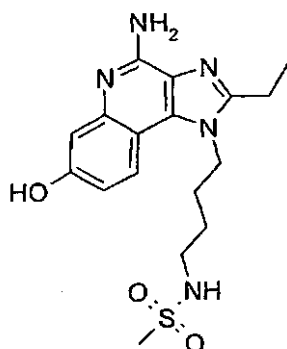
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,93 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,49-7,29 (m, 5H), 7,11 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,96 (dd,  $J = 8,8; 2,7$  Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,47-4,42 (m, 2H), 2,96 (c,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,88 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H);

EM (IEN)  $m/z$  468,2077 (calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  468,2069, M+H);

Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : %C, 61,65; %H, 6,25; %N, 14,98. Encontrado: %C, 61,51; %H, 6,30; %N, 14,98.

#### Ejemplo 107

*N*-[4-(4-Amino-2-etil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida



5 Se añadió una solución de *N*-[4-(4-amino-7-benciloxi-2-etil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida (2,00 g, 4,28 mmol), preparada en el Ejemplo 106, en acetonitrilo (250 ml) y metanol (50 ml) a un recipiente Parr que contenía paladio al 10% sobre carbono (1,00 g) y una pequeña cantidad de acetonitrilo. Se puso el recipiente bajo presión de hidrógeno (25 psi,  $1,7 \times 10^5$  Pa) y se recargó tres veces con hidrógeno durante un periodo de 21 horas. A continuación, se añadió ácido clorhídrico concentrado (30 ml) a la mezcla de reacción, que se filtró a través de una capa de agente filtrante CELITE. Se lavó la torta de filtro con agua (200 ml), y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió etanol (2 x 100 ml) al residuo y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. Se mezcló el sólido con agua (30 ml), y se ajustó el pH a 8 con la adición de hidróxido sódico acuoso 1M. Se aisló el precipitado granular blanco resultante por filtración, se lavó con agua y etanol, se agitó con etanol caliente y se aisló por filtración para proporcionar 0,860 g de *N*-[4-(4-amino-2-etil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 220 °C (descomposición).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,42 (s, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 6,97 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J = 8,8; 2,4$  Hz, 1 H), 6,29 (s, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 2,99-2,84 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,34 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H);

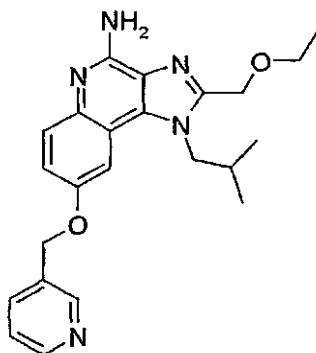
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  156,0; 152,6; 151,6; 146,5; 132,9; 124,4; 120,9; 111,9; 109,6; 108,0; 44,1; 41,9; 39,1; 26,9; 26,3; 19,8; 12,0;

EM (IEN)  $m/z$  378,1597 (Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  378,1600, M+H).

20 Anál. calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : %C, 54,09; %H, 6,14; %N, 18,55. Encontrado: %C, 53,83; %H, 6,35; %N, 18,21.

### Ejemplo 108

2-Etoximetil-1-(2-metilpropil)-8-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



#### Parte A

25 Se agitó una mezcla de ácido 5-hidroxi-antranílico (100 g, 0,653 mol) y anhídrido acético (500 ml, 5,29 mol) a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Se concentró la solución a presión reducida y se secó el residuo durante una noche a presión reducida para proporcionar 143 g de 6-acetoxi-2-metilbenzo[d][1,3]oxazin-4-ona en forma de un sólido de color blanquecino.

#### Parte B

30 Se agitó una solución de 6-acetoxi-2-metilbenzo[d][1,3]oxazin-4-ona (143 g, 0,653 mol) en 1,44 l de ácido acético

glacial durante una noche con azida sódica (44,66 g, 0,687 mol). Se concentró la solución a presión reducida y luego se añadió tolueno (1,2 l) . Tras agitar durante una hora, se formó un sólido. Se recuperó el sólido por filtración y después se secó durante una noche a presión reducida. Se disolvió el sólido en 2 l de agua y se ajustó el pH a 1 con ácido clorhídrico concentrado. Tras agitar durante 3 horas, se filtró el sólido resultante y se secó durante una noche bajo un flujo de aire para dar 164,1 g de ácido 5-acetoxi-2-(5-metiltetrazol-1-il)benzoico en forma de un sólido de color blanquecino.

#### Parte C

Se añadió carbonato de cesio (176 g, 1,13 mol) a una solución de ácido 5-acetoxi-2-(5-metiltetrazol-1-il)benzoico (164 g, 0,620 mol) en 1,8 l de acetona. Se agitó la mezcla vigorosamente, y se añadió yodoetano (116 g, 0,682 mol) diluido con 100 ml de acetona gota a gota durante un periodo de una hora. Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se repartió el sólido resultante entre diclorometano y agua. Se extrajo la fracción acuosa con diclorometano y se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 166 g de 5-acetoxi-2-(5-metiltetrazol-1-il)benzoato de etilo en forma de un aceite de color pardo.

#### Parte D

Se disolvió 5-acetoxi-2-(5-metiltetrazol-1-il)benzoato de etilo (164 g, 0,565 mol) en 500 ml de DMF y se sumergió en un baño de agua. Se añadió etóxido de potasio (52,3 g, 0,621 mol) a esta solución en porciones, manteniendo la reacción a una temperatura inferior a 40 °C. Después de 30 minutos, se vertió la reacción en 4 l de agua, y se añadió cloruro de amonio a la solución hasta que precipitó el producto. Después de una hora de agitación, se filtró el precipitado y se secó bajo un flujo de aire para dar 98,5 g de 5-hidroxi-2-(5-metiltetrazol-1-il)benzoato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

#### Parte E

Se añadió carbonato potásico (110 g, 0,793 mol) a una solución de 5-hidroxi-2-(5-metiltetrazol-1-il)benzoato de etilo (98,5 g, 0,397 mol) en 500 ml de DMF. Tras una agitación vigorosa durante 30 minutos, se añadió bromuro de bencilo (75 g, 0,438) y se agitó la reacción durante una noche. Se filtró la solución y luego se concentró a presión reducida (a 50 °C). Se suspendió el sólido resultante en 400 ml de diclorometano y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar 115 g de 5-benciloxi-2-(5-metiltetrazol-1-il)benzoato de etilo en forma de un aceite de color pardo.

#### Parte F

Se añadió etóxido de potasio (57,5 g, 0,682 mol) en porciones a una solución de 5-benciloxi-2-(5-metiltetrazol-1-il)benzoato de etilo (115,6 g, 0,341 mol) en 550 ml de DMF. Se produjo una reacción exotérmica, aumentando la temperatura en 35 grados. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se agitó durante 1 hora. A continuación, se vertió la solución en 6 l de agua que contenían 500 g de cloruro de amonio. Se formó un precipitado de color naranja amarillento. Tras agitar durante una noche, se filtró la reacción. Se secó el sólido recuperado a 50 °C en un horno de vacío para proporcionar 100 g de 7-(benciloxi)tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-5-ol.

#### Parte G

Se preparó una suspensión de 7-(benciloxi)tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-5-ol (99,7 g, 0,341 mol) en 500 ml de ácido acético y, a esta se añadió ácido nítrico (70%, 28,2 ml, 0,443 mol). Se calentó la mezcla a 100 °C durante 30 minutos. Después, se enfrió la reacción hasta 15 °C y se filtró. Se secó el sólido durante 2 días bajo un flujo de aire para proporcionar 81 g de 7-benciloxi-4-nitrotetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-5-ol en forma de un sólido de color castaño claro.

#### Parte H

Se enfrió DMF (50 ml) hasta 0 °C y se añadió oxicluro de fósforo (10,92 g, 71,2 mmol) gota a gota. Se retiró el baño de refrigeración y tras agitar durante 30 minutos, se añadió la solución de color melocotón resultante gota a gota a una suspensión de 7-benciloxi-4-nitrotetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-5-ol (20 g, 59,3 mmol) en DMF (15 ml). Se agitó la reacción hasta que el material de partida se hubo consumido y luego se vertió sobre 2 l de hielo. Se filtró el precipitado resultante de color pardo amarillento, se aclaró con agua y a continuación se suspendió en diclorometano. A esta suspensión, se añadió isobutilamina (21,6 g, 297 mmol) y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Entonces se filtró la mezcla, se secó el filtrado sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar 23 g de un sólido verde oscuro. Se purificó el material usando cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-4% en cloroformo. Una recristalización final en acetonitrilo proporcionó 10 g de 7-(benciloxi)-*N*-(2-metilpropil)-4-nitrotetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-5-amina en forma de un sólido pardo amarillento.

#### Parte I

Se agitó 7-(benciloxi)-*N*-(2-metilpropil)-4-nitrotetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-5-amina (10 g, 25,4 mmol) en 200 ml de acetonitrilo con platino al 5% sobre carbono (1 g) bajo 50 psi ( $3,45 \times 10^5$  Pa) de hidrógeno. Después de 5 horas, se filtró la mezcla a través de un agente filtrante CELITE. Parte del producto se aisló en forma de un sólido sobre la torta de

filtro. Se recogió este sólido, se disolvió en DMF caliente y se volvió a filtrar a través de agente filtrante CELITE recién preparado. Se enfriaron los filtrados combinados y se dejaron sedimentar durante una noche. Se recogió el precipitado resultante en 2 tandas para producir 7,6 g de 7-(benciloxi)-*N*<sup>6</sup>-(2-metilpropil)tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-4,5-diamina en forma de un sólido de color pardo.

## 5 Parte J

Se añadió cloruro de etoxiacetilo (2,7 g, 22 mmol) gota a gota a una solución de 7-(benciloxi)-*N*<sup>6</sup>-(2-metilpropil)tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-4,5-diamina (7,6 g, 21 mmol) en 200 ml de piridina. Se agitó la solución durante 1 hora y se añadió más cloruro de etoxiacetilo. Se calentó la solución a reflujo durante una noche, tras lo que se retiró el disolvente. Se disolvió el material sólido en 300 ml de cloroformo y se agitó con 150 ml de carbonato sódico acuoso al 1%. Se ajustó el pH a 10 con hidróxido sódico al 10%. Se lavó la fracción orgánica con 2 porciones de carbonato sódico al 1% y una vez con solución de salmuera. A continuación, se secó la fracción orgánica sobre sulfato sódico y se concentró para dar 8,8 g de 8-(benciloxi)-5-(etoximetil)-6-(2-metilpropil)-6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolina en forma de un sólido de color castaño. Se recrystalizó una pequeña porción en etanol para proporcionar una muestra analítica, p.f. 183,5-184,5 °C.

10

15 Anal. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: %C, 66,96; %H, 6,09; %N, 19,52. Encontrado: %C, 66,62; %H, 5,81; %N, 19,48.

## Parte K

Se agitó 8-(benciloxi)-5-(etoximetil)-6-(2-metilpropil)-6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolina (8 g, 18,6 mmol) durante una noche en 100 ml de etanol y 300 ml de acetonitrilo con paladio al 10% sobre carbono (1 g) bajo 50 psi (3,45 x 10<sup>5</sup> Pa) de hidrógeno. Se agitó la mezcla con más catalizador durante otro día. Se diluyó la mezcla con 500 ml de metanol; se calentó casi hasta el reflujo y se filtró a través de un agente filtrante CELITE. Tras refrigerar, se formó un precipitado. Se recuperó el sólido (4,2 g) por filtración. Se concentró el filtrado hasta la sequedad, se volvió a suspender en metanol y se filtró para proporcionar una segunda tanda de sólido (1 g). Se recrystalizó la segunda tanda en metanol:acetonitrilo para producir 650 mg de 5-(etoximetil)-6-(2-metilpropil)-6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-8-ol en forma de un sólido de color blanco.

20

25 Anál. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: %C, 59,99; %H, 5,92; %N, 24,69. Encontrado: %C, 59,82; %H, 5,89; %N, 24,89.

## Parte L

Se agitó 5-(etoximetil)-6-(2-metilpropil)-6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolin-8-ol (260 mg, 0,76 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano (THF), 3-piridilcarbinol (87 mg, 0,80 mmol) y trifenilfosfina (299 mg, 1,14 mmol). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (231 mg, 1,14 mmol) gota a gota a la mezcla. Después de 30 minutos, se añadieron 2 gotas más de 3-piridilcarbinol y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. El análisis mediante cromatografía de capa fina indicó que todavía quedaba una pequeña cantidad de material de partida. Se añadieron más cantidades de los reactivos hasta que todo el material de partida se hubo consumido. Se filtró la reacción a través de una resina ácida de intercambio iónico y se lavó la resina con metanol, seguido de amoníaco 1 M en metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 280 mg de 5-(etoximetil)-6-(2-metilpropil)-8-(piridin-3-ilmetoxi)-6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolina en forma de un sólido de color blanquecino.

30

35

## Parte M

Se combinaron 5-(etoximetil)-6-(2-metilpropil)-8-(piridin-3-ilmetoxi)-6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5- $\alpha$ ]quinolina (300 mg, 0,69 mmol) y trifenilfosfina (1 g, 4,17 mmol) en un vial cerrado herméticamente y se calentó a 150 °C con agitación durante 4 horas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente; se diluyó con cloroformo; y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice eluyendo con un gradiente de 5-10% de metanol en cloroformo. Se concentraron las fracciones limpias al vacío para proporcionar un sólido de color pardo. Se calentó este sólido a reflujo durante 1 hora en 4 ml de HCl acuoso 3 M. Se ajustó el pH a 14 mediante la adición de hidróxido potásico sólido, y se filtró el precipitado resultante. Se secó el sólido a presión reducida para proporcionar 2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-8-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-4-amina en forma de un sólido blanquecino, p.f. 204,0-206,0 °C.

40

45

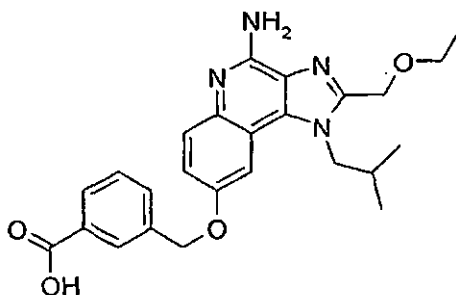
EM (APCI) *m/z* 406 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: %C, 68,12; %H, 6,71; %N, 17,27. Encontrado: %C, 67,47; %H, 7,13; %N, 17,09.

**Ejemplo 109**

50 Ácido 3-[[[4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi]metil]benzoico





## Parte A

Se disolvió 5-(etoximetil)-6-(2-metilpropil)-6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]quinolin-8-ol, 4,0 g, 11,75 mmol en 100 ml de DMF y se agitó con carbonato potásico (3,3 g, 23,5 mmol) durante 30 minutos. Se añadió a esta mezcla 3-(bromometil)benzoato de metilo (2,8 g, 12,33 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. Se vertió la reacción en 10 volúmenes de agua y secuencialmente se filtró el precipitado, se disolvió en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 6,1 g de 3-((5-etoximetil-6-(2-metilpropil)-6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]quinolin-8-il)oxi)metil}benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

## 10 Parte B

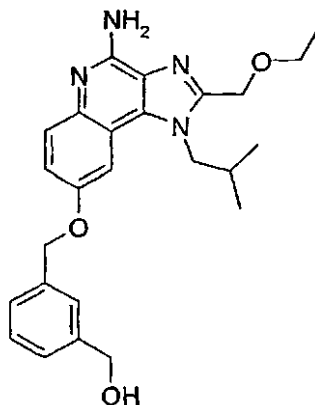
Se redujo 3-((5-etoximetil-6-(2-metilpropil)-6*H*-imidazo[4,5-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]quinolin-8-il)oxi)metil}benzoato de metilo (2,6 g, 5,32 mmol) a ácido 3-((4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi)metil}benzoico usando el método general descrito en el Ejemplo 108, parte M, para dar la sal de sodio en forma de un sólido de color blanco. Se disolvió el sólido en metanol y se ajustó el pH hasta 8. Se filtró el precipitado resultante y se secó para dar 800 mg de ácido 3-((4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi)metil}benzoico en forma de un polvo blanquecino.

EM (APCI)  $m/z$  449 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>•0,1H<sub>2</sub>O: %C, 66,68; %H, 6,31; %N, 12,44. Encontrado: %C, 66,50; %H, 6,13; %N, 12,26.

## Ejemplo 110

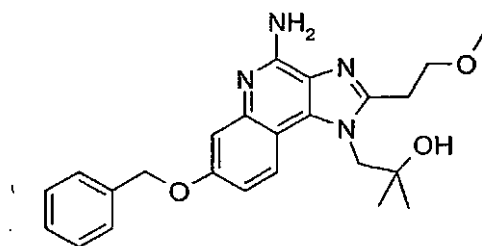
20 Alcohol 3-((4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi)metil}benzilico



Se agitó ácido 3-((4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi)metil}benzoico (800 mg, 1,78 mmol) en THF anhidro en condiciones inertes, y se añadió hidruro de litio y aluminio (250 mg, 6,58 mmol) en porciones. Después de 15 minutos, se añadieron 0,25 ml de agua, seguidos de 0,25 ml de hidróxido sódico acuoso al 15%, seguidos de 0,75 ml de agua. Se concentró la mezcla resultante y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10% en cloroformo. Se concentraron las fracciones limpias y se recrystalizaron en acetonitrilo para dar 360 mg de alcohol 3-((4-amino-2-etoximetil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi)metil}benzilico en forma de cristales rosas, p.f. 164,2-167,2 °C.

30 EM (APCI)  $m/z$  435 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: %C, 69,10; %H, 6,96; %N, 12,89. Encontrado: %C, 68,89; %H, 6,86; %N, 12,97.

**Ejemplo 111**1-[4-Amino-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol**Parte A**

- 5 Se disolvió 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (66,4 g, 0,21 mol) en una mezcla de diclorometano (1,5 l) y trietilamina (59 ml, 0,422 mol). Se añadió una solución de 1-amino-2-metil-2-propanol (22,5 g, 0,25 mol) en diclorometano (100 ml) gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se detuvo con solución de carbonato sódico acuoso al 1%. Se formó un precipitado que se filtró para proporcionar 60 g de 1-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol en bruto en forma de un sólido pardo amarillento.

- 10 EM (APCI)  $m/z$  368 (M + H)<sup>+</sup>.

**Parte B**

- Se añadieron a 1,6 l de acetonitrilo los 60 g del producto de la Parte A. A esta suspensión, se añadieron después 11 g de catalizador de platino al 5% sobre carbono y se agitó la mezcla durante 14 horas bajo 50 psi (3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) de hidrógeno. Se elevó la mezcla de reacción en 2,5 l de metanol y se filtró a través de un agente filtrante CELITE, que se lavó con 1 l de metanol caliente. Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida para producir 53,6 g de 1-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color pardo.

**Parte C**

- Se añadió 1-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol (25 g, 74,09 mmol) a 500 ml de piridina. A esta mezcla, se añadió gota a gota una solución de cloruro de metoxipropionilo (10 g, 81,5 mmol) disuelto en 20 ml de tolueno. Tras añadir aproximadamente la mitad del cloruro de ácido, la mezcla de reacción se volvió completamente homogénea. Dos horas después de la adición del cloruro de ácido, se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se mantuvo durante una noche. Se concentró el disolvente a través del uso de un purgador Dean-Stark. El enfriamiento hasta la temperatura ambiente proporcionó un precipitado de color blanco que se recogió por filtración. Se suspendió el sólido en 1 l de carbonato sódico acuoso caliente al 1% (75-80 °C) durante 1 hora. A continuación, se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se filtró el material sólido, se aclaró con agua y se secó para producir 22,7 g de 1-[7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanco, p.f. 170-171,5 °C.

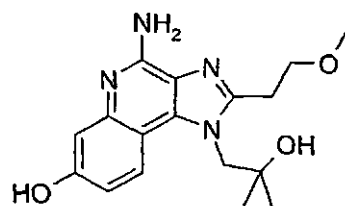
Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: %C, 71,09; %H, 6,71; %N, 10,36. Encontrado: %C, 70,99; %H, 6,70; %N, 10,39.

**Parte D**

- 30 Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA, pureza del 60%, 11,7 g, 40,7 mmol) en porciones a una solución de 1-[7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol (15 g, 37,0 mmol) en diclorometano (300 ml). Se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Quedó una pequeña cantidad del material de partida, y se añadieron 2 g de mCPBA. Se agitó la reacción durante 45 minutos, tras lo que se añadieron 150 ml de hidróxido de amonio acuoso. Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (8,5 g, 44,4 mmol) en porciones durante 15 minutos y se agitó la reacción durante 1 hora. Se separaron las capas y se lavó la fracción orgánica con dos porciones de 100 ml de solución de carbonato sódico acuoso al 1%. Se secó la fracción orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 18 g de un sólido de color pardo. Se recrystalizó una pequeña porción del sólido (1 g) en acetonitrilo para proporcionar 0,6 g de 1-[4-amino-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 185-186,5 °C.

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: %C, 68,55; %H, 6,71; %N, 13,32. Encontrado: %C, 68,49; %H, 6,82; %N, 13,35.

**Ejemplo 112**4-Amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol

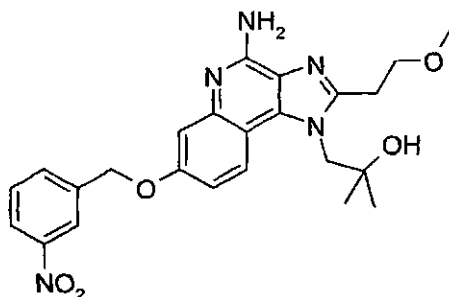


Se usó el método general descrito en el Ejemplo 5 para convertir 1-[4-amino-7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (14,0 g) en 7 g de 4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol en forma de un sólido de color blanquecino. Se recristalizó una pequeña parte del sólido en metanol para proporcionar una muestra analítica, p.f. 258,0-260,0 °C.

Anál. calc. para  $C_{17}H_{22}N_4O_3 \cdot CH_3OH$ : %C, 59,65; %H, 7,23; %N, 15,46. Encontrado: %C, 59,39; %H, 7,37; %N, 15,67.

### Ejemplo 113

1-[4-Amino-2-(2-metoxietil)-7-(3-nitrobenciloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



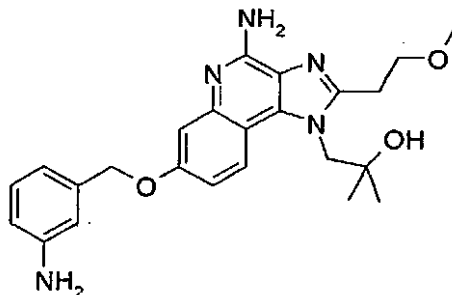
Se añadió carbonato potásico (2,1 g, 15,0 mmol) a una solución de 4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (2,5 g, 7,5 mmol) en DMF (50 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió bromuro de 3-nitrobencilo (1,7 g, 8,3 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en 600 ml de agua. Se formó un precipitado amarillo claro. Se añadieron 20 g más de carbonato potásico y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró el precipitado, se recogió en 700 ml de metanol y se concentró bajo presión reducida para producir 3,3 g de un sólido de color amarillo. Se recristalizó el sólido en metanol para dar 175 mg de 1-[4-amino-2-(2-metoxietil)-7-(3-nitrobenciloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de agujas amarillos, p.f. 125,0-127,0 °C.

EM (APCI)  $m/z$  466 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para  $C_{24}H_{27}N_5O_5 \cdot CH_3OH$ : %C, 60,35; %H, 6,28; %N, 14,08. Encontrado: %C, 60,08; %H, 6,17; %N, 14,10.

### Ejemplo 114

1-[4-Amino-7-(3-aminobenciloxi)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



Se mezcló 1-[4-amino-2-(2-metoxietil)-7-(3-nitrobenciloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (3,1 g, 6,66 mmol) con 100 ml de etanol caliente y 1 g de platino al 5% sobre carbono. Se agitó la mezcla bajo presión de hidrógeno (50 psi,  $3,4 \times 10^5$  Pa) durante 5 horas. El material había salido de la solución, por lo que se añadieron 100 ml más de metanol y 0,5 g de catalizador de platino. Después de agitar bajo presión de hidrógeno durante una noche, se filtró la mezcla a través de agente filtrante CELITE. Se lavó la torta de filtro con 3 porciones de 75 ml de metanol

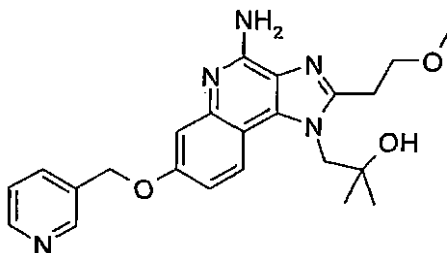
caliente, y se combinaron los filtrados y se concentraron a presión reducida. Se produjo una espuma naranja que se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice. El componente polar del eluyente fue cloroformo:metanol:hidróxido de amonio acuoso al 2% 80:18:2 (CMA), y la elución se realizó con CMA:cloroformo en un gradiente de 0:100 a 40:60. Se combinaron las fracciones que contenían producto y se concentraron para producir 1,55 g de 1-[4-amino-7-(3-aminobenciloxi)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanquecino. Se recristalizó una pequeña porción en acetonitrilo para proporcionar una muestra analítica, p.f. 203,0-206,0 °C.

EM (APCI)  $m/z$  436 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 66,19; %H, 6,71; %N, 16,08. Encontrado: %C, 65,84; %H, 6,94; %N, 16,00.

#### 10 Ejemplo 115

1-[4-Amino-2-(2-metoxietil)-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol



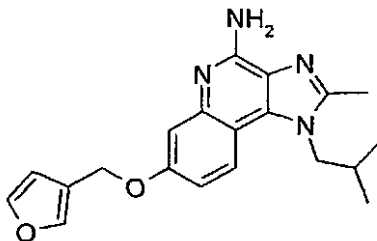
Se suspendió 4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol, (2,5 g, 7,5 mmol) en 75 ml de THF, a lo que se añadieron 3-piridilcarbinol (350 mg, 3,18 mmol) y trifetilfosfina (1,59 g, 6,06 mmol). A esto, se añadieron 1,2 g (5,93 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), y se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos. Se añadieron aproximadamente 3 equivalentes más de cada reactivo para completar la reacción. Después, se concentró la mezcla de reacción y se dividió entre cloroformo y carbonato sódico acuoso. Se secó la fracción orgánica y se pasó a través de una resina de intercambio iónico con metanol, seguido de amoníaco 1 M en metanol como eluyentes. Se concentró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de CMA al 0-40% en cloroformo. Se concentraron las fracciones deseadas para producir un aceite que se recogió en 20 ml de acetonitrilo en reflujo. Después de la refrigeración, se formaron cristales blancos que se filtraron y se secaron para proporcionar 0,55 g de 1-[4-amino-2-(2-metoxietil)-7-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol, p.f. 200,0-202,0 °C.

25 EM (APCI)  $m/z$  422 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>•1,33 H<sub>2</sub>O: %C, 62,02; %H, 6,71; %N, 15,72. Encontrado: %C, 61,84; %H, 6,25; %N, 15,72.

#### Ejemplo 116

7-(Furan-3-ilmetoxi)-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



30 Parte A

Se combinaron 7-benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (16,11 g, 46,6 mmol), paladio al 10% sobre carbono (4,96 g) y etanol (380 ml). Se agitó la mezcla durante una noche bajo 50 psi (3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) de hidrógeno y luego se filtró. Se lavaron los sólidos con acetato de etilo, y se concentró el filtrado. Se añadió dietiléter al residuo, y se formó un sólido verde. Se recristalizó el sólido en acetonitrilo para dar 6,63 g de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de un sólido de color beis.

Anál. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: %C, 70,56; %H, 6,71; %N, 16,46. Encontrado: %C, 70,33; %H, 6,66; %N, 16,35.

## Parte B

Se suspendieron 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (300 mg, 1,17 mmol), trifetilfosfina (921 mg, 3,51 mmol) y 3-furanometanol (173 mg, 1,76 mmol) en 20 ml de THF anhidro. Después de 5 minutos, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (710 mg, 3,51 mmol) gota a gota a la mezcla. Se agitó la solución homogénea resultante durante seis días. El análisis de la reacción mediante HPLC indicó que la mayor parte del material de partida estaba presente. Se añadieron más porciones de trifetilfosfina (150 mg), 3-furanometanol (0,5 ml) seguidas de azodicarboxilato de diisopropilo (1 ml). El análisis de la reacción después de 1 hora indicó el consumo de todo el 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*e*]quinolin-7-ol. Se filtró la reacción a través de una resina ácida de intercambio iónico con metanol seguido de amoníaco 1 M en metanol. Se concentró el filtrado para dar 500 mg de 7-(furan-3-ilmetoxi)-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un aceite naranja oscuro.

## Parte C

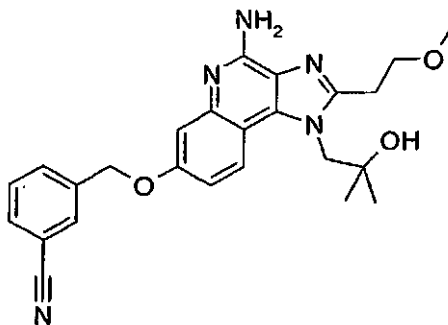
Se disolvió 7-(furan-3-ilmetoxi)-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (500 mg) en 30 ml de diclorometano y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (pureza del 60%, 403 mg). Se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se añadieron 30 ml de hidróxido de amonio acuoso. Después de 10 minutos, se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (268 mg, 1,40 mmol) y se agitó la reacción durante 15 minutos más. Se separaron las capas y se lavó la fracción acuosa con dos porciones de diclorometano (20 ml). Se combinaron las fracciones orgánicas y se lavaron tres veces con porciones de 20 ml de carbonato sódico acuoso. Se extrajeron las fracciones combinadas de carbonato sódico con cuatro porciones de cloroformo (20 ml). Se combinaron todas las fracciones orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para producir una espuma naranja. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en cloroformo. Se combinaron las fracciones limpias, se concentraron, y se recristalizó el sólido resultante en acetónitrilo para dar 102 mg de 7-(furan-3-ilmetoxi)-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, p.f. 181,0-183,0.

EM (APCI)  $m/z$  351 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•0,6 CH<sub>3</sub>CN: %C, 67,89; %H, 6,40; %N, 17,18. Encontrado: %C, 67,72; %H, 6,67; %N, 16,95.

## Ejemplo 117

3-[[[4-Amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il)oxi]metil]benzonitrilo



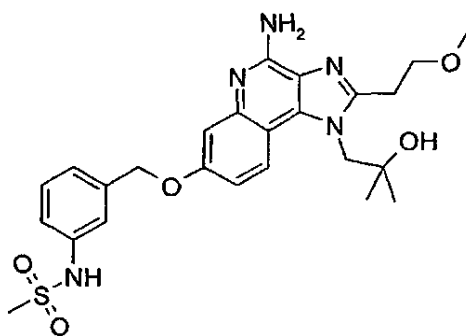
Se combinaron 4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (3,5 g, 10,6 mmol), carbonato potásico (2,9 g, 21,2 mmol) y DMF (100 ml). Transcurridos 10 minutos, se añadió  $\alpha$ -bromo-*m*-tolunitrilo (2,25 g, 11,6 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. Se vertió la mezcla en 1,5 l de agua y se formó un precipitado de color blanco. Se decantó el agua y se disolvió el residuo en 350 ml de cloroformo. Se lavó la solución con dos porciones de agua (100 ml). Se secó la fracción orgánica y se concentró para dar 4,8 g de una espuma de color amarillo pálido. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de CMA al 0-20% en cloroformo) seguida de la recristalización en acetónitrilo proporcionó 550 mg de 3-[[[4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il)oxi]metil]benzonitrilo en forma de cristales de color amarillo pálido p.f. 195,7-197,2 °C.

EM (APCI)  $m/z$  446 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 67,40; %H, 6,11; %N, 15,72. Encontrado: %C, 67,26; %H, 6,36; %N, 15,86.

## Ejemplo 118

*N*-{3-[[[4-Amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il)oxi]metil]fenil} metanosulfonamida.



- Se disolvieron 1-[4-amino-7-(3-aminobenciloxi)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (850 mg, 1,95 mmol) y trietilamina (600 mg, 5,85 mmol) en 100 ml de acetonitrilo:diclorometano 1:1. Se enfrió la solución en un baño de hielo y se añadió anhídrido metanosulfónico (375 mg, 2,15 mmol) en pequeñas porciones. Después de 4 horas, se añadió un segundo equivalente molar de anhídrido metanosulfónico y se agitó la reacción durante una noche. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se recogió el aceite pardo resultante en diclorometano y se lavó con carbonato sódico acuoso al 1%, se secó y se concentró a presión reducida. Se purificó el sólido resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de CMA al 0-20% en cloroformo) seguida de la recristalización en acetonitrilo para proporcionar 439 mg de N-{3-[(4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-7-iloxi)metil]fenil}metanosulfonamida en forma de cristales blancos.

EM (APCI)  $m/z$  514 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S•0,55 H<sub>2</sub>O: %C, 56,67; %H, 6,24; %N, 13,22. Encontrado: %C, 56,93; %H, 6,35; %N, 13,23.

## 15 Ejemplos 119-121

### Parte A

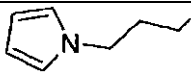
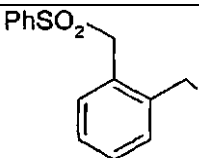
- Se desbenciló (4-amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol usando el método general del Ejemplo 5. Una vez finalizada la reacción, se retiró el catalizador por filtración a través de una membrana de politetrafluoroetileno (PTFE) y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un sólido de color castaño. Se suspendió el sólido en carbonato sódico acuoso al 1%. Esto formó una suspensión gruesa. Se bajo el pH hasta 1 con la adición de ácido clorhídrico concentrado. Cuando se formó una solución homogénea, se volvió a ajustar el pH hasta 5 con la adición de carbonato sódico acuoso al 1%. Precipitó un sólido y se recogió por filtración. Se secó el sólido bajo una corriente de aire para dar 4-amino-2-etoximetil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol en forma de un sólido blanquecino.

- 25 EM (APCI)  $m/z$  331 (M + H)<sup>+</sup>.

### Parte B

Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 7-20, sustituyendo los bencilhaluros del procedimiento general con los de la tabla que figura a continuación. Bajo la tabla, se describe la purificación y la caracterización del producto para cada ejemplo.

Ejemplo	Haluro	R
119	2-Bromoetiléter de bencilo	

120	1-(3-Bromopropil)pirrol	
121	1-Bromometil-2-[fenilsulfonil]metil]benceno	

**Ejemplo 119**

1-[4-Amino-7-(2-benciloxietoxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol

5 Tras precipitar el producto en agua, se decantó la solución de agua/DMF, y se disolvió el residuo en cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró la solución y se eluyó a través de una columna de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0-10% en cloroformo. Se concentraron las fracciones limpias y se suspendió el material sólido en acetonitrilo frío con hielo. Se recuperó el precipitado por filtración para dar 1-[4-amino-7-(2-benciloxietoxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanco, p.f. 131,0-132,0 °C.

10 EM (APCI) *m/z* 465 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: %C, 67,22; %H, 6,94; %N, 12,06. Encontrado: %C, 67,13; %H, 7,03; %N, 12,07.

**Ejemplo 120**

1-[4-Amino-2-etoximetil-7-[3-(pirrol-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol

15 Tras precipitar el producto en agua, se decantó la solución de agua/DMF, y se disolvió el residuo en cloroformo y se secó sobre sulfato sódico. Se filtró la solución y se eluyó a través de una columna de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de cloroformo al 0-10%:metanol. Se concentraron las fracciones limpias y se recristalizó el material sólido en acetonitrilo para proporcionar 1-[4-[amino-2-etoximetil-7-[3-(pirrol-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo 4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de cristales de color amarillo pálido, p.f. 182,5-183,5 °C.

EM (APCI) *m/z* 438 (M + H)<sup>+</sup>;

20 Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 65,88; %H, 7,14; %N, 16,01. Encontrado: %C, 65,68; %H, 7,39; %N, 16,07.

**Ejemplo 121**

1-[4-Amino-7-[2-(bencenosulfonilmetil)benciloxi]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol

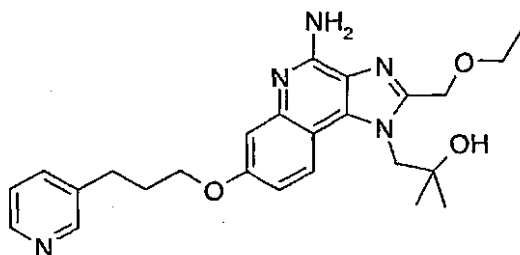
25 Tras precipitar el producto en agua, se filtró la solución de agua/DMF, y se disolvió el residuo en cloroformo y se secó sobre sulfato sódico. Se filtró la solución y se eluyó a través de una columna de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de cloroformo:metanol. Se concentraron las fracciones limpias y se disolvió el aceite amarillo en isopropanol y se concentró para dar 1-[4-amino-7-[2-(bencenosulfonilmetil)benciloxi]-2-etoximetil-1*H*-metilpropan-2-ol en forma de una espuma de color amarillo.

EM (APCI) *m/z* 575 (M + H)<sup>+</sup>;

30 Anál. calc. para C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S•0,75 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH•0,33 H<sub>2</sub>O: %C, 63,83; %H, 6,55; %N, 8,95. Encontrado: %C, 63,45; %H, 6,49; %N, 8,80.

**Ejemplo 122**

1-[4-Amino-2-etoximetil-7-[3-(piridin-3-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



## Parte A

Se combinaron 4-amino-2-etoximetil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (2,35 g, 7,1 mmol), carbonato de cesio (4,6 g, 14,2 mmol) y DMF (50 ml). Se añadió bromuro de propargilo (80% en tolueno, 3,2 g, 21,3 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. Se vertió la reacción en 500 ml de agua, y se añadió carbonato potásico sólido para mantener la mezcla básica. Se formó un precipitado. La filtración de la reacción seguida del secado al aire del sólido recuperado proporcionó 1,8 g de 1-[4-amino-2-etoximetil-7-(prop-2-iniloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un polvo blanquecino.

## 10 Parte B

Se combinaron 1-[4-amino-2-etoximetil-7-(prop-2-iniloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (1,50 g, 4,07 mmol), 3-yodopiridina (920 mg, 4,48 mmol), 1,5 ml de trietilamina anhidra, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (57 mg, 0,08 mmol), yoduro de cobre (I) (30 mg, 0,16 mmol) y DMF (50 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 5 días. Se añadieron más cantidades de catalizador, yoduro de cobre y yodopiridina en el transcurso de la reacción. Se vertió la reacción en una solución de agua (500 ml) y carbonato potásico acuoso saturado (50 ml). Se agitó la reacción durante una noche y se recuperó el precipitado resultante por filtración. Se disolvió el sólido en diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de metanol al 0-7% en diclorometano) para producir 800 mg de 1-[4-amino-2-etoximetil-7-[3-(piridin-3-il)prop-2-iniloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un semisólido de color pardo anaranjado.

EM (APCI) *m/z* 446 (M + H)<sup>+</sup>.

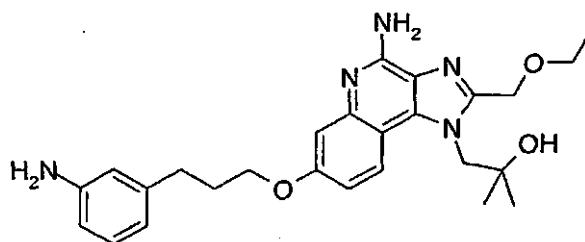
## Parte C

Se disolvió el 1-[4-amino-2-etoximetil-7-[3-(piridin-3-il)prop-2-iniloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (800 mg, 1,79 mmol) en etanol caliente. A esto, se añadieron 200 mg de paladio al 10% sobre carbono y se agitó la mezcla bajo 50 psi (3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) de hidrógeno. Después de 24 horas, se añadieron 200 mg más de catalizador de paladio y se agitó la reacción durante otras 24 horas bajo 50 psi de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un sólido. Se purificó este material usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10% en diclorometano. Se combinaron las fracciones limpias y se concentraron. Se recrystalizó el sólido resultante en acetonitrilo para proporcionar 160 mg de 1-[4-amino-2-etoximetil-7-[3-(piridin-3-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de cristales blanquecinos, p.f. 160,0-161,0 °C. EM (APCI) *m/z* 450 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 66,79; %H, 6,95; %N, 15,58. Encontrado: %C, 66,79; %H, 6,81; %N, 15,76.

**Ejemplo 123**

1-[4-Amino-7-[3-(3-aminofenil)propoxi]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



35

## Parte A

Se combinaron 1-[4-amino-2-etoximetil-7-(prop-2-iniloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (0,5 g, 1,35 mmol), 1-yodo-3-nitropiridina (565 mg, 2,27 mmol), 0,28 ml de trietilamina anhidra, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (21 mg,



0,03 mmol), yoduro de cobre (I) (12 mg, 0,066 mmol) y DMF (15 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 75 °C durante 4 horas. Se vertió la reacción en 250 ml de NaCl acuoso saturado y se agitó durante 24 horas. Se disolvió el precipitado castaño resultante en diclorometano y se filtró a través de un lecho de gel de sílice usando metanol al 20% en diclorometano como eluyente. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 1-{4-amino-2-etoximetil-7-[3-(3-nitrofenil)prop-2-iniloxi]}-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido.

Parte B

Se combinó el producto de la Parte A con etanol (100 ml), metanol (100 ml) y 200 mg de paladio al 10% sobre carbono. Se agitó la mezcla bajo 50 psi (3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) de hidrógeno durante una noche. Se añadió más catalizador de paladio y se agitó la reacción durante 6 horas más bajo 35 psi (2,4 x 10<sup>5</sup> Pa) de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un sólido. Este material se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-8% en diclorometano. Se combinaron las fracciones limpias y se concentraron. Se volvió a purificar el sólido recuperado por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CMA:diclorometano. Una recrystalización final en acetonitrilo proporcionó 141 mg de 1-{4-amino-7-[3-(3-aminofenil)propoxi]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 164,0-166,0 °C.

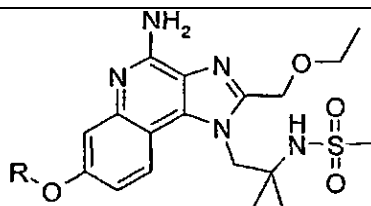
EM (APCI) *m/z* 464 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O: %C, 66,85; %H, 7,32; %N, 14,54. Encontrado: %C, 64,74; %H, 7,67; %N, 14,71.

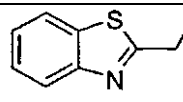
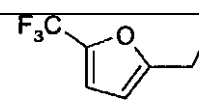
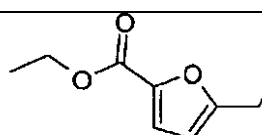
20 **Ejemplos 124-130**

Se siguió el método general descrito para los Ejemplos 7-20, sustituyendo la *N*-[2-(4-amino-2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida con 4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol. Los haluros usados se presentan en la siguiente tabla. Bajo la tabla, se describen la purificación y la caracterización del producto para cada ejemplo,

25



Ejemplo	Haluro	R
124	Bromuro de 3-metoxibencilo	
125	Bromuro de 2-clorobencilo	
126	Bromuro de 4-fluorobencilo	
127	Bromuro de 3-metilbencilo	

Ejemplo	Haluro	R
128	2-(bromometil)-1,2-benzotiazol	
129	2-(bromometil)-5- (trifluorometil)furan	
130	Etiléster de ácido 5-clorometil-2-furancarboxílico	

**Ejemplo 124**

*N*-{2-[4-Amino-2-etoximetil-7-(3-metoxibenciloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida

Tras la precipitación del producto en agua, se añadieron 20 g de carbonato sódico sólido a la mezcla de precipitado/agua seguidos de agitación durante 30 minutos. Se recuperó el precipitado por filtración y se purificó el sólido por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 1-5% en diclorometano. Se concentraron las fracciones limpias y se recristalizó el producto en acetonitrilo para proporcionar 550 mg de *N*-{2-[4-amino-2-etoximetil-7-(3-metoxibenciloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco, p.f. 221,0-222,0 °C.

EM (APCI) *m/z* 528 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: %C, 59,19; %H, 6,30; %N, 13,27. Encontrado: %C, 59,00; %H, 6,44; %N, 13,22.

**Ejemplo 125**

*N*-{2-[4-Amino-7-(2-clorobenciloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida

Tras la precipitación del producto en agua, se añadieron 20 g de carbonato sódico sólido a la mezcla de precipitado/agua seguidos de agitación durante 30 minutos. Se recuperó el precipitado por filtración y se purificó el sólido por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 1-5% en diclorometano. Se concentraron las fracciones limpias y se suspendió el producto en metanol caliente y luego se sometió a reflujo durante varias horas. Se concentró la solución hasta un volumen reducido de metanol y se dejó enfriar, tras lo que precipitó un sólido. Se filtró el sólido y se secó para dar 325 mg de *N*-{2-[4-amino-7-(2-clorobenciloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco, p.f. 253,0-255,0 °C.

EM (APCI) *m/z* 533 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: %C, 56,44; %H, 5,68; %N, 13,16. Encontrado: %C, 56,20; %H, 5,29; %N, 12,89.

**Ejemplo 126**

*N*-{2-[4-Amino-2-etoximetil-7-(4-fluorobenciloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida

Tras la precipitación del producto en agua, se añadieron 20 g de carbonato sódico sólido a la mezcla de precipitado/agua seguidos de agitación durante 30 minutos. Se filtró el precipitado y se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-5% en diclorometano. Se concentraron las fracciones limpias y se suspendió el producto en acetonitrilo caliente. Se filtró el sólido y se secó para dar 325 mg de *N*-{2-[4-amino-2-etoximetil-7-(4-fluorobenciloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco, p.f. 251,0-253,0 °C.

EM (APCI) *m/z* 516 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: %C, 58,24; %H, 5,86; %N, 13,58. Encontrado: %C, 57,94; %H, 6,21; %N, 13,34.

**Ejemplo 127**

*N*-{2-[4-Amino-2-etoximetil-7-(3-metilbenciloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida

Tras la precipitación del producto en agua, se añadieron 20 g de carbonato sódico sólido a la mezcla de precipitado/agua seguidos de agitación durante 30 minutos. Se recuperó el precipitado por filtración y se purificó el sólido por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol:diclorometano creciente desde 1-5%. Se concentraron las fracciones limpias y se suspendió el producto en acetonitrilo caliente. Se filtró el sólido y se secó para dar 600 mg de *N*-{2-[4-amino-2-etoximetil-7-(3-metilbenciloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*] quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco, p.f. 252,0-254,0 °C.

10 EM (APCI) *m/z* 512 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: %C, 61,04; %H, 6,50; %N, 13,69. Encontrado: %C, 60,85; %H, 6,66; %N, 13,54.

**Ejemplo 128**

*N*-{2-[4-Amino-7-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida

15 Se purificó el precipitado por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 1-5% en diclorometano. Se concentraron las fracciones limpias y se recristalizó el sólido en acetonitrilo para dar 300 mg de *N*-{2-[4-amino-7-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco, p.f. 258,0-259,0 °C.

20 EM (APCI) *m/z* 555 (M + H)<sup>+</sup>;

Anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: %C, 56,30; %H, 5,45; %N, 15,15. Encontrado: %C, 56,03; %H, 5,78; %N, 14,99.

**Ejemplo 129**

*N*-{2-[4-Amino-2-etoximetil-7-(5-trifluorometilfuran-2-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida

25 Se purificó el precipitado por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 1-5% en diclorometano. Se concentraron las fracciones limpias y se recristalizó el sólido en acetonitrilo para dar 200 mg de *N*-{2-[4-amino-2-etoximetil-7-(5-trifluorometilfuran-2-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetil-etil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco, p.f. 186,0-188,0 °C.

30 EM (APCI) *m/z* 556 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: %C, 51,89; %H, 5,08; %N, 12,61. Encontrado: %C, 51,95; %H, 4,89; %N, 12,53.

**Ejemplo 130**

5-[4-Amino-2-etoximetil-1-(2-metanosulfonilamino-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloximetil]furan-2-carboxilato de etilo

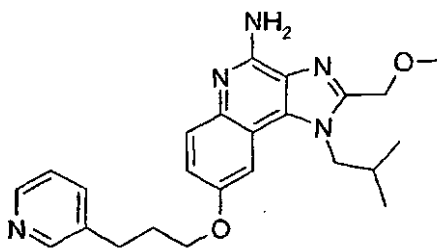
35 Se purificó el precipitado por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 1-5% en diclorometano. Se concentraron las fracciones limpias y se suspendieron en acetonitrilo enfriado con hielo. Se filtró el sólido y se secó para dar 125 mg de 5-[4-amino-2-etoximetil-1-(2-metanosulfonilamino-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloximetil]furan-2-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color blanco, p.f. 122,0-123,0 °C.

40 EM (APCI) *m/z* 560 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S: %C, 54,48; %H, 6,07; %N, 12,22. Encontrado: %C, 54,54; %H, 5,93; %N, 12,38.

**Ejemplo 131**

1-(2-Metilpropil)-2-metoximetil-8-[3-(piridin-3-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



## Parte A

Se disolvió 6-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(2-metilpropil)quinolin-3,4-diamina en 200 ml de diclorometano, y se añadió cloruro de metoxiacetilo (1,85 g, 17,1 mmol), diluido en 10 ml de diclorometano, gota a gota. Después de 1 hora, se retiró el disolvente y se disolvió el sólido resultante en 250 ml de metanol:agua 3:1. Se añadió carbonato potásico acuoso (6M) y se calentó la reacción a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se retiró el disolvente y se repartió el residuo entre 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua. Se aisló la fracción acuosa y se extrajo tres veces con diclorometano. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-4% en diclorometano. Se combinaron las fracciones limpias y se concentraron para dar 4,2 g de 8-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color pardo claro.

## Parte B

Se añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (pureza del 60%, 3,5 g, 12,3 mmol) en porciones a una solución de 8-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (4,2 g, 11,19 mmol) en 200 ml de diclorometano. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añadieron 100 ml de carbonato sódico acuoso al 2%. Se extrajo la capa acuosa con dos porciones de 100 ml de diclorometano y se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron y se concentraron para dar 4,3 g de 8-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en bruto en forma de un sólido de color pardo claro.

EM (APCI) *m/z* 392 (M + H)<sup>+</sup>.

## Parte C

Se añadió oxiclorigenol (1,78 g, 11,6 mmol) gota a gota a una solución de 8-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en 10 ml de DMF. Transcurrida 1 hora, se vertió la reacción en 700 ml de hielo y se agitó durante una noche. A continuación, se añadió carbonato potásico sólido hasta que el pH llegó a 10. Tras 30 minutos de agitación, se filtró la mezcla. Se lavó el sólido resultante con agua y se secó bajo una corriente de aire para dar 3,75 g de 8-benciloxi-4-cloro-1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color castaño amarillento EM (APCI) *m/z* 410 (M + H)<sup>+</sup>.

## Parte D

Se agitó 8-benciloxi-4-cloro-1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,73 g, 6,65 mmol) durante 1 hora en 25 ml de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético a 65 °C. Se enfrió la reacción en un baño de hielo y se añadió NaOH acuoso (50%) para ajustar el pH a 7. Se recuperó el precipitado por filtración y se secó al aire para proporcionar 2,75 g de 4-bromo-1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol en forma de un sólido de color pardo.

## Parte E

Se calentó una suspensión de 4-bromo-1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (600 mg, 1,64 mmol) en 15 ml de amoníaco metanólico 7 N a 120 °C durante 9 horas en un aparato de bombeo Parr. Tras otro calentamiento hasta 150 °C durante 36 horas, se enfrió la reacción y se concentró a sequedad. Se disolvió el 4-amino-1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol en bruto en 10 ml de DMF, y se añadió carbonato de cesio (800 mg, 2,64 mmol). Transcurridos 10 minutos, se añadió bromuro de propargilo (80% en tolueno, 268 mg, 1,80 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. Después, se vertió la reacción en 250 ml de agua y se añadió carbonato potásico para mantener la mezcla básica. Se formó un precipitado que se filtró y se secó bajo un flujo de aire para dar 450 mg de 1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-8-(prop-2-inilo)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

EM (IEN) *m/z* 339 (M + H)<sup>+</sup>.

## Parte F

Se calentó una mezcla de 1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-8-(prop-2-inilo)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

(300 mg, 0,88 mmol), 3-yodopiridina (200 mg, 0,98 mmol), trietilamina anhidra (0,3 ml, 2,22 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (12 mg, 0,01 mmol) y yoduro de cobre (I) (6 mg, 0,03 mmol) en 10 ml de DMF hasta 60 °C. Transcurridas 4 horas, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en 200 ml de agua y 30 ml de carbonato potásico saturado, y se agitó durante una noche. Se filtró el precipitado negro resultante y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-7% en diclorometano. Se combinaron las fracciones limpias y se concentraron para dar 160 mg de 1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-8-[(3-piridin-3-il)prop-2-inloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido vidrioso.

EM (IEN) *m/z* 416 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 10 Parte G

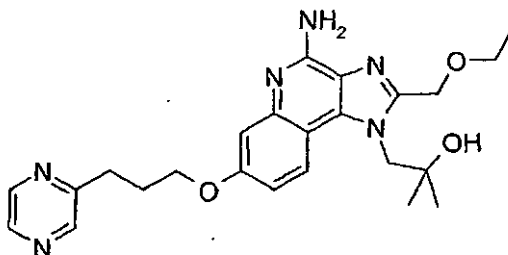
Se disolvió 1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-8-[(3-piridin-3-il)prop-2-inloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (150 mg, 0,36 mmol) en una cantidad mínima de etanol:metanol 1:1, y se añadieron 200 mg de paladio al 10% sobre carbono. Se agitó la mezcla durante 2 días bajo 50 psi (3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) de hidrógeno. Se filtró la reacción y se concentró a sequedad. Se purificó el material sólido por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA al 0-30% en cloroformo. Se combinaron las fracciones limpias, se concentraron y se recrystalizaron en acetoniitrilo para dar 25 mg de 1-(2-metilpropil)-2-metoximetil-8-[(3-piridin-3-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales blanquecinos, p.f. 158,0-159,0.

EM (APCI) *m/z* 420 (M + H)<sup>+</sup>;

20 Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: %C, 68,71; %H, 6,97; %N, 16,69. Encontrado: %C, 68,48; %H, 7,12; %N, 16,62.

#### Ejemplo 132

1-[4-Amino-2-etoximetil-7-[3-(pirazin-2-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



#### Parte A

25 Se combinó 1-(4-amino-2-etoximetil-7-(prop-2-iniloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (800 mg, 2,17 mmol) en 40 ml de DMF con yodopirazina (492 mg, 2,39 mmol), trietilamina anhidra (0,786 ml, 5,64 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (30 mg, 0,04 mmol) y yoduro de cobre (I) (17 mg, 0,09 mmol). Se calentó la mezcla hasta 60 °C durante una noche. Se añadieron más reactivos y tras 5 días, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Luego se vertió la mezcla de reacción en 400 ml de carbonato potásico acuoso al 50%, tras lo que se formó un precipitado pardo lechoso. Se decantó la solución acuosa y se disolvieron los sólidos en diclorometano, se secaron y se filtraron. Se purificó el filtrado usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-8% en diclorometano. Se concentraron las fracciones purificadas para dar 1-[4-amino-2-etoximetil-7-[3-(pirazin-2-il)prop-2-inloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanco.

35 EM (APCI) *m/z* 447 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Parte B

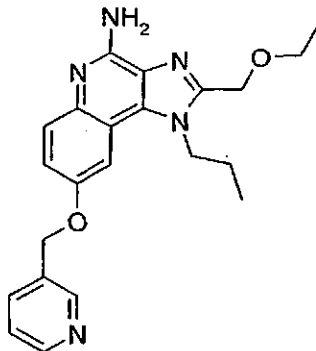
40 Se disolvió 1-[4-amino-2-etoximetil-7-[3-(pirazin-2-il)prop-2-inloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (400 mg, 0,89 mmol) en una cantidad mínima de metanol:etanol 1:1 y se agitó con paladio al 10% sobre carbono (400 mg) bajo 45 psi (3,1 x 10<sup>5</sup> Pa) de hidrógeno durante 18 horas. Se filtró la mezcla a través de un filtro de PTFE y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el aceite oscuro resultante por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de metanol al 0-6% en diclorometano. Se concentraron las fracciones limpias. Se recrystalizó el sólido en acetoniitrilo para proporcionar 1-[4-amino-2-etoximetil-7-[3-(pirazin-2-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (57 mg) en forma de un sólido de color blanco, p.f. 166,0- 167,0.

45 EM (APCI) *m/z* 451 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para  $C_{24}H_{30}N_6O_3$ : %C, 63,98; %H, 6,71; %N, 18,65. Encontrado: %C, 63,66; %H, 6,54; %N, 18,62.

### Ejemplo 133

2-Etoximetil-1-propil-8-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



#### 5 Parte A

Se preparó 2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol mediante el tratamiento de 8-benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, preparada en las Partes A-F del Ejemplo 150, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5.

10 Se disolvió 2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (680 mg, 2,38 mmol) en diclorometano y se añadió mCPBA (60%, 750 mg, 2,62 mmol). Se controló la reacción por CCF y cuando se determinó que todo el material de partida se había consumido, se añadieron 20 ml de carbonato sódico acuoso al 2%. Se extrajo la capa orgánica con 2 porciones más de carbonato sódico al 2%. Se combinaron las fracciones acuosas y se añadió ácido clorhídrico concentrado gota a gota hasta que el pH llegó a 1. Entonces se ajustó el pH a 5 con la adición en porciones de carbonato sódico al 2%. Se formó un precipitado y se recogió por filtración para dar  
15 2-etoximetil-5-óxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol en bruto en forma de un polvo blanquecino. Se combinó el sólido en 50 ml de THF anhidro con trifenilfosfina (1,2 g, 4,76 mmol) y piridin-3-metanol (390 mg, 3,57 mmol). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,2 g, 5,95 mmol) gota a gota. Transcurridas 4 horas, se añadieron más porciones de trifenilfosfina y piridin-3-metanol seguidas de dicarboxilato de diisopropilo, y se agitó la reacción durante una hora. Se añadió agua (1 ml) y se agitó la reacción durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se disolvió el sólido resultante en diclorometano y se lavó 3 veces con porciones de 50 ml de carbonato sódico acuoso al 2%. Se combinaron las fracciones acuosas y se extrajeron con cloroformo. Se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 2-etoximetil-5-óxido-1-propil-8-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en bruto.

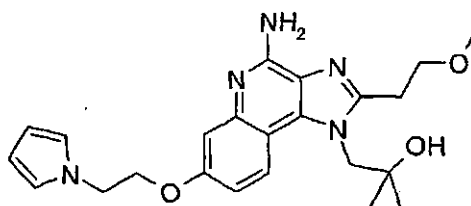
#### Parte B

25 Se disolvió la 2-etoximetil-5-óxido-1-propil-8-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en bruto de la Parte A en 50 ml de diclorometano, y se añadió isocianato de tricloroacetilo (540 mg, 2,85 mmol) gota a gota. La reacción se controló mediante cromatografía de capa fina y cuando se hubo consumido el material de partida, se añadieron 2 ml de hidróxido de amonio concentrado. Se agitó la reacción durante 30 minutos y luego se pasó a través de una columna que contenía resina de intercambio catiónico. Se lavó la columna con metanol para retirar las impurezas, tras lo que se eluyó el producto deseado de la columna con amoníaco 2 M en metanol. Se retiraron los volátiles a presión reducida.  
30 Se disolvió el residuo resultante en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON. Se usó un cartucho de gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-8% en diclorometano. Se purificó el sólido adicionalmente mediante recristalización en acetonitrilo para dar  
35 2-etoximetil-1-propil-8-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color ámbar claro, p.f. 190,0-191,0 °C.

Anál. calc. para  $C_{22}H_{25}N_5O_2$ : %C, 67,50; %H, 6,44; %N, 17,89. Encontrado: %C, 67,24; %H, 6,35; %N, 17,96.

### Ejemplo 134

1-[4-Amino-2-(2-metoxietil)-7-[2-(pirrol-1-il)etoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



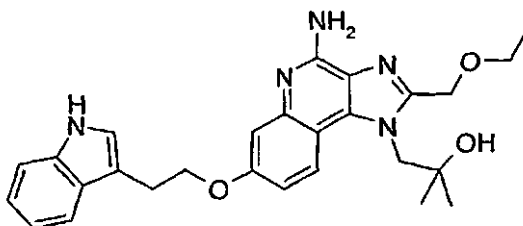
Se sometió 4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol a alquilación según lo descrito en el procedimiento general para los Ejemplos 7-20, usando 2 equivalentes de carbonato de cesio y 1,1 equivalentes de 1-(2-bromoetil)pirrol. Se calentó la reacción durante una noche a 50 °C y luego se calentó hasta 80 °C durante cuatro horas más. Se enfrió la reacción y se vertió en agua que contenía 20 g de cloruro sódico. Se filtró el precipitado resultante y se purificó usando cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de metanol al 0-8% en diclorometano. Se combinaron las fracciones limpias, se concentraron y se recrystalizaron en acetonitrilo para dar 160 mg de 1-[4-amino-2-(2-metoxietil)-7-[2-(pirrol-1-il)etoxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 168,0-169,0 °C.

EM (APCI)  $m/z$  424 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 65,23; %H, 6,90; %N, 16,54. Encontrado: %C, 65,16; %H, 7,16; %N, 16,69.

#### Ejemplo 135

1-(4-Amino-2-etoximetil-7-[2-(1H-indol-3-il)etoxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol



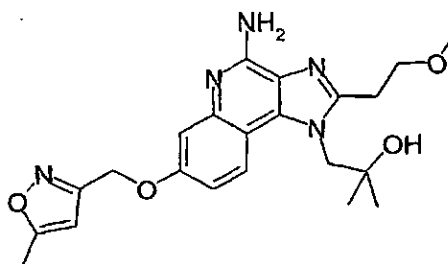
Se combinaron 4-amino-2-etoximetil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (500 mg, 1,51 mmol), carbonato de cesio (980 mg, 3,02 mmol), 3-(2-bromoetil)indol (375 mg, 1,66 mmol) y DMF (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche, tras lo que se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua que contenía 20 g de cloruro sódico. Se filtró el precipitado resultante, se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-8% en diclorometano. Se combinaron las fracciones limpias y se concentraron. Se suspendió el sólido en acetonitrilo caliente, se filtró y se secó a presión reducida para producir 305 mg de 1-(4-amino-2-etoximetil-7-[2-(1H-indol-3-il)etoxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 220,0-222,0 °C.

EM (APCI)  $m/z$  474 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: %C, 68,48; %H, 6,60; %N, 14,79. Encontrado: %C, 68,27; %H, 6,80; %N, 14,87.

#### Ejemplo 136

1-[4-Amino-2-(2-metoxietil)-7-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



Se sometió 4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol a alquilación según lo descrito en el procedimiento general para los Ejemplos 7-20, usando 2 equivalentes de carbonato de cesio y 1,1 equiv. de 3-(bromometil)-5-metilisoxazol. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en 200 ml de agua que contenían 20 g de cloruro sódico. Se filtró el precipitado resultante, se disolvió en

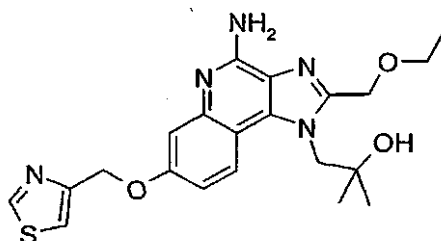
diclorometano y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-8% en diclorometano. Se combinaron las fracciones limpias y se concentraron. El sólido resultante se suspendió en acetonitrilo frío, se filtró y se secó a presión reducida para producir 315 mg de 1-[4-amino-2-(2-metoxietil)-7-(5-metilisoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 169,0-170,0.

EM (APCI)  $m/z$  426 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>•0,5 H<sub>2</sub>O: %C, 60,81; %H, 6,50; %N, 16,12. Encontrado: %C, 61,05; %H, 6,36; %N, 16,26.

### Ejemplo 137

1-[4-Amino-2-etoximetil-7-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol



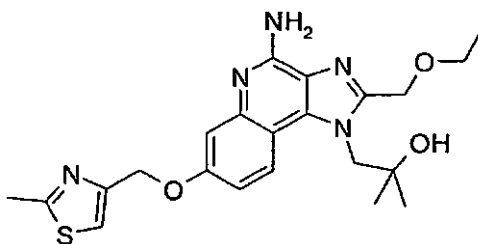
Se combinaron 4-amino-2-etoximetil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (100 mg, 0,3 mmol), carbonato de cesio (488 mg, 1,5 mmol), 4-(clorometil)tiazol•HCl (102 mg, 0,6 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (96 mg, 0,3 mmol), trietilamina (0,5 ml) y DMF (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la reacción a presión reducida y se añadió diclorometano al residuo. Se retiraron los sólidos sin disolver por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-4% en diclorometano. Se combinaron las fracciones limpias y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el sólido resultante en acetonitrilo para producir 62 mg de 1-[4-amino-2-etoximetil-7-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol en forma de un polvo de color blanco, p.f. 190,0-191,0 °C.

EM (APCI)  $m/z$  428 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: %C, 59,00; %H, 5,89; %N, 16,38. Encontrado: %C, 58,94; %H, 5,90; %N, 16,59.

### Ejemplo 138

1-[4-Amino-2-etoximetil-7-(2-metiltiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol



Se combinaron 4-amino-2-etoximetil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (100 mg, 0,3 mmol), carbonato de cesio (488 mg, 1,5 mmol), 4-(clorometil)-2-metiltiazol•HCl (110 mg, 0,6 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (96 mg, 0,3 mmol), trietilamina (0,5 ml) y DMF (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la reacción a presión reducida y se añadió diclorometano al residuo. Se retiraron los sólidos sin disolver por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-5% en diclorometano. Se combinaron las fracciones limpias y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el sólido resultante en acetonitrilo para producir 77 mg de 1-[4-amino-2-etoximetil-7-(2-metiltiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-2-metilpropan-2-ol en forma de un polvo de color blanco, p.f. 200,0-201,0 °C.

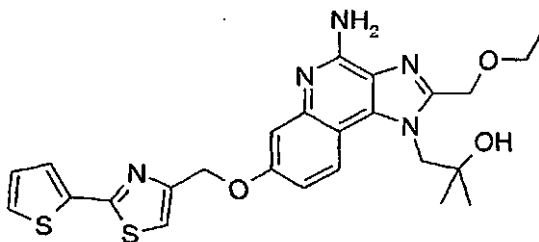
EM (APCI)  $m/z$  442 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: %C, 59,84; %H, 6,16; %N, 15,86. Encontrado: %C, 59,86; %H, 6,39; %N, 15,98.



**Ejemplo 139**

1-[4-Amino-2-etoximetil-7-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilmetoxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



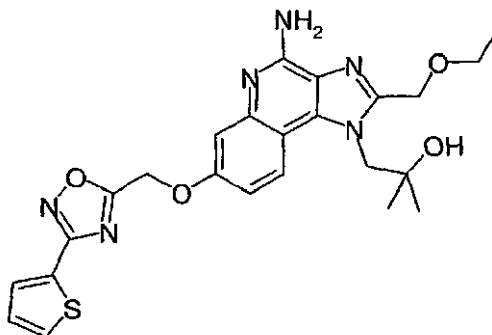
5 Se combinaron 4-amino-2-etoximetil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (100 mg, 0,3 mmol),  
 10 carbonato de cesio (195 mg, 0,6 mmol), 4-(clorometil)-2-(2-tienil)-1,3-tiazol (71 mg, 0,33 mmol), bromuro de  
 tetrabutilamonio 10 mg, 0,03 mmol), trietilamina (0,5 ml) y DMF (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una  
 noche. Se concentró la reacción a presión reducida y se añadió diclorometano al residuo. Se retiraron los sólidos sin  
 disolver por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna  
 ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-5% en diclorometano. Se combinaron las  
 fracciones limpias y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el sólido en acetonitrilo para producir 82 mg de  
 1-[4-amino-2-etoximetil-7-[2-(tiofen-2-il)tiazol-4-ilmetoxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma  
 de un polvo blanquecino, p.f. 192,0-194,0 °C.

EM (APCI)  $m/z$  510 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: %C, 58,92; %H, 5,34; %N, 13,74. Encontrado: %C, 58,68; %H, 5,24; %N, 13,82.

**15 Ejemplo 140**

1-[4-Amino-2-etoximetil-7-[3-(tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metil-propan-2-ol



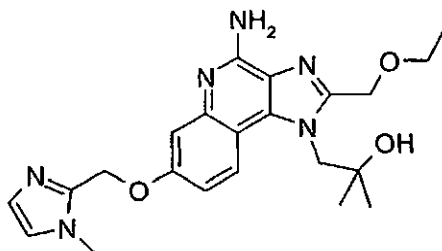
20 Se combinaron 4-amino-2-etoximetil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (100 mg, 0,3 mmol),  
 carbonato de cesio (195 mg, 0,6 mmol), 5-(clorometil)-3-(2-tienil)-1,2,4-oxadiazol (71 mg, 0,33 mmol), bromuro de  
 tetrabutilamonio (10 mg, 0,03 mmol), trietilamina (0,5 ml) y acetonitrilo (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente  
 durante una noche. Se concentró la reacción a presión reducida y se añadió diclorometano al residuo. Se retiraron los  
 sólidos sin disolver por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y después se purificó por cromatografía en  
 columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-5% en diclorometano. Se  
 25 combinaron las fracciones limpias y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el sólido en acetonitrilo para  
 producir 71 mg de  
 1-[4-amino-2-etoximetil-7-[3-(tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi]-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol  
 en forma de un sólido de color blanco, p.f. 173,0-175,0 °C. EM (APCI)  $m/z$  495 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: %C, 58,29; %H, 5,30; %N, 16,99. Encontrado: %C, 58,31; %H, 5,40; %N, 17,15.

30

**Ejemplo 141**

1-[4-Amino-2-etoximetil-7-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



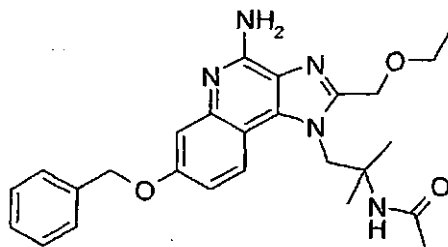
5 Se combinaron 4-amino-2-etoximetil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (100 mg, 0,3 mmol),  
 10 para producir 40 mg de  
 1-[4-amino-2-etoximetil-7-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma  
 de un sólido de color blanquecino, p.f. 200,0-202,0 °C.

EM (APCI)  $m/z$  425 (M + H)<sup>+</sup>;

15 Anál. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: %C, 62,25; %H, 6,65; %N, 19,80. Encontrado: %C, 62,03; %H, 6,83; %N, 19,48.

**Ejemplo 142**

*N*-[2-(4-Amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida

**Parte A**

20 Se agitó (2-amino-2-metilpropil)-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amina (5,29 g, 14,44 mmol) en 100 ml de THF, y se  
 añadió hidróxido sódico (0,64 g en 50 ml de agua). Después, se añadieron 3,82 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 50  
 ml de THF gota a gota, y se agitó la reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. El análisis de la reacción  
 mediante CCF indicó que todavía había material de partida presente. Se añadieron otros 0,55 g de dicarbonato de  
 25 di-*tert*-butilo en 20 ml de THF, y se agitó la reacción durante otras 24 horas. Se retiró el THF a presión reducida y se  
 añadió diclorometano. Se separó la fracción orgánica de la fracción acuosa. Entonces, secuencialmente la fracción  
 orgánica se lavó con agua seguida de salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio; se filtró y se concentró a presión  
 reducida para producir 7,04 g de [2-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]carbamato de *tert*-butilo en  
 forma de una espuma de color amarillo.

**Parte B**

30 Se combinaron [2-(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]carbamato de *tert*-butilo (6,74 g), platino al 5%  
 sobre carbono (1,02 g) y acetonitrilo (125 ml). Se agitó la mezcla durante una noche bajo 50 psi (3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) de  
 hidrógeno. Se filtró la reacción a través de un agente filtrante CELITE y se concentró el filtrado a presión reducida para  
 dar 6,04 g de [2-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]carbamato de *tert*-butilo en forma de una  
 espuma naranja.

**Parte C**

35 Se añadió cloruro de etoxietilo (1,82 ml, 16,60 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de  
 [2-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]carbamato de *tert*-butilo (6,04 g, 13,8 mmol) y trietilamina

(3,86 ml, 27,68 mmol) en 150 ml de diclorometano anhidro. Después de agitar durante 30 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la reacción durante 24 horas a temperatura ambiente. Se retiraron los volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en etanol, seguido de la adición de 3,86 ml de trietilamina. Se calentó la reacción a reflujo durante 2,5 días y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se retiró el disolvente a presión reducida y se añadió diclorometano. La solución secuencialmente se lavó con bicarbonato sódico acuoso seguido de salmuera; se secó sobre sulfato sódico; se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. Se concentraron las fracciones limpias; mientras que las fracciones que contenían tanto producto como material de partida se volvieron a someter a condiciones de reacción y a purificar como se ha descrito anteriormente. Los lotes combinados proporcionaron un total de 5,07 g de [2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]carbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma naranja.

#### Parte D

Se añadió HCl en etanol (3M, 75 ml) a [2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]carbamato de *terc*-butilo (5,07 g, 10,04 mmol) y se calentó la solución a reflujo durante 15 minutos. Se retiraron los volátiles a presión reducida y se repartió el residuo naranja entre ácido clorhídrico acuoso diluido y diclorometano. Se lavó la capa acuosa con 2 porciones de diclorometano y luego se basificó con la adición de hidróxido de amonio acuoso. Luego se extrajo la fracción acuosa con tres porciones de diclorometano. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para producir 3,77 g de 2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletilamina en forma de un aceite de color pardo.

#### Parte E

Se combinaron 2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletilamina (1,88 g, 4,65 mmol), trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol) y diclorometano (50 ml), y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de acetilo (0,36 ml, 5,11 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la reacción durante 3,5 horas más. Se añadió agua y se separaron las capas. La fracción orgánica secuencialmente se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato sódico; se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color castaño. Se purificó el sólido por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de metanol al 6-7,5% en diclorometano) para producir 1,71 g de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida en forma de un sólido color crema.

#### Parte F

Se añadió mCPBA (pureza del 60%, 1,70 g,) a una solución de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida (1,71 g, 3,83 mmol) en cloroformo (100 ml). Se agitó la reacción durante 4 horas y luego se añadieron 0,57 g más de mCPBA. Se agitó la reacción durante 2 horas más y luego se detuvo mediante la adición de carbonato sódico acuoso al 1%. Se separaron las capas y se extrajo la fracción acuosa con cinco porciones de cloroformo. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 1,78 g de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida en forma de una espuma naranja.

#### Parte G

Se disolvió *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida (1,77 g, 3,83 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añadió hidróxido de amonio acuoso (10 ml), seguido de cloruro de *para*-toluenosulfonilo (0,73 g, 3,83 mmol). Después de agitar durante 5 horas, se separaron las fases orgánicas y acuosas, y se lavó la fracción orgánica dos veces con bicarbonato sódico saturado y luego una vez con salmuera. Después, se secó la fracción orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido naranja oscuro. Se purificó el sólido por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de metanol al 6-7,5% en diclorometano) seguido de recristalización en acetonitrilo para proporcionar 1,27 g de *N*-[2-(4-amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 202,0-205,0 °C.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,23 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,49 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

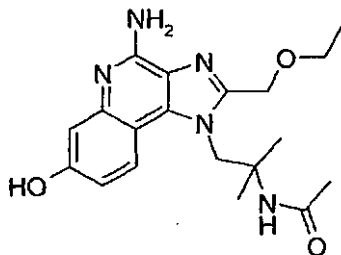
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 167,8; 155,0; 150,2; 147,4; 145,0; 135,1; 132,5; 126,3; 125,6; 125,5; 122,9; 120,1; 109,1; 107,3; 106,5; 66,9; 63,2; 62,1; 52,5; 48,6; 23,4; 21,5; 12,8;

EM(APCI) *m/z* 462 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para  $C_{26}H_{31}N_5O_3 \cdot 0,37 H_2O$ : C, 66,70; H, 6,83; N, 14,96. Encontrado: C, 67,05; H, 6,83; N, 15,08.

#### Ejemplo 143

*N*-[2-(4-Amino-2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida



5 Se disolvió *N*-[2-(4-amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida (0,72 g, 1,56 mmol) en 200 ml de etanol caliente. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,33 g) y se agitó la mezcla durante una noche bajo 50 psi ( $3,4 \times 10^5$  Pa) de hidrógeno. Se filtró la reacción a través de un agente filtrante CELITE, y se retiró el filtrado a presión reducida. Se purificó el sólido pardo resultante usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 14% en diclorometano. Se combinaron las fracciones que contenían el

10 producto deseado y se volvieron a purificar por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON. Se usó un cartucho de gel de sílice, siendo el eluyente un gradiente de CMA al 30-50% en cloroformo. Se combinaron las fracciones limpias y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,23 g de *N*-[2-(4-amino-2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 140 °C.

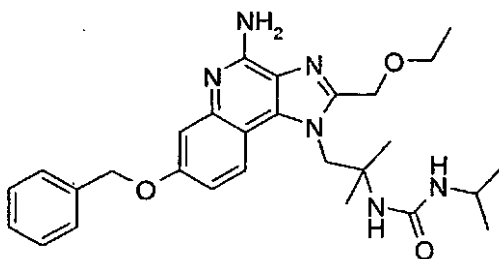
15 RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,50 (s, 1H), 8,15 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,93 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,75 (dd,  $J = 8,9; 2,5$  Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,50 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  170,3; 156,7; 152,5; 149,4; 147,8; 135,2; 125,1; 122,5; 111,7; 110,1; 108,8; 65,7; 64,6; 55,1; 51,0; 25,9; 24,0; 15,3. EM (APCI)  $m/z$  372 (M + H)<sup>+</sup>;

20 Anál. calc. para  $C_{19}H_{25}N_5O_3 \cdot 0,32 H_2O$ : C, 60,50; H, 6,85; N, 18,57. Encontrado: C, 60,30; H, 6,66; N, 18,42.

#### Ejemplo 144

*N*-[2-(4-Amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea



#### Parte A

25 Se combinaron 2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletilamina (1,88 g, 4,65 mmol) y diclorometano (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió isocianato de isopropilo (0,50 ml, 5,11 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la reacción durante una noche. Se retiraron los volátiles a presión reducida para dar un sólido de color pardo. Se purificó el sólido por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de metanol al 6% en diclorometano) para producir 1,96 g de

30 *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea en forma de un sólido de color crema.

#### Parte B

35 Se añadió mCPBA (pureza del 60%, 1,18 g) a una solución de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea (1,96 g, 4,0 mmol) en cloroformo (50 ml). Se agitó la reacción durante 3 horas y luego se añadieron 0,53 g más de mCPBA. Se agitó la reacción durante 2 horas más y luego se detuvo con carbonato sódico acuoso al 1%. Se separaron las capas y se

extrajo la fracción acuosa con diclorometano. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2,2 g de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea en forma de una espuma naranja.

## 5 Parte C

Se disolvió *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea (2,02 g, 4,0 mmol) en diclorometano (50 ml) y se añadió hidróxido de amonio acuoso (10 ml), seguido de cloruro de *para*-toluenosulfonilo (0,76 g, 4,0 mmol). Después de agitar durante 4 horas, se separaron las fases orgánicas y acuosas, y se lavó la fracción orgánica dos veces con bicarbonato sódico saturado y luego una vez con salmuera. Después, se secó la fracción orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 2,03 g de un sólido naranja. Se recristalizó el sólido en acetonitrilo. Se retiró el acetonitrilo residual del producto resolviendo el sólido en 1:1 de diclorometano/metanol y eliminando los disolventes a presión reducida. Se recuperaron 1,28 g de *N*-[2-(4-amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea en forma de un sólido de color crema, p.f. 110 °C.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,23 (d,  $J = 9,10$  Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,10 (d,  $J = 2,63$  Hz, 1H), 6,92 (dd,  $J = 9,02; 2,63$  Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,66 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,70 (s a, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,49 (c,  $J = 6,98$  Hz, 2H), 1,15 (s a, 6H), 1,11 (t,  $J = 6,98$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,50$ , 6H);

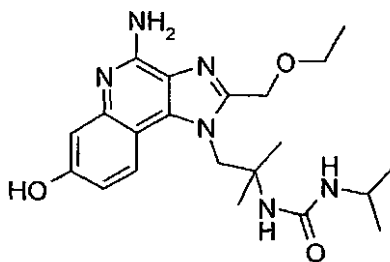
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,5; 157,2; 152,7; 150,2; 147,5; 137,6; 134,9; 128,8; 128,1; 127,9; 125,4; 122,6; 111,7; 109,9; 108,9; 69,4; 65,7; 64,4; 54,2; 51,9; 40,9; 26,4; 23,6; 15,3;

20 EM (APCI)  $m/z$  505 (M + H) $^+$ ;

Anál. calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 4,5 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 65,59; H, 7,25; N, 16,39. Encontrado: C, 65,83; H, 7,65; N, 16,50.

**Ejemplo 145**

*N*-[2-(4-Amino-2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea



25 Se disolvió *N*-[2-(4-amino-7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea (0,94 g, 1,66 mmol) en 100 ml de etanol caliente y luego se volvió a enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,35 g) y se agitó la mezcla durante una noche bajo 50 psi ( $3,4 \times 10^5$  Pa) de hidrógeno. Se filtró la reacción a través de un agente filtrante CELITE, y se lavó el lecho filtrante secuencialmente con etanol y metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el sólido blanquecino resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 90:10:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio acuoso para proporcionar 0,53 g de *N*-[2-(4-amino-2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea en forma de un polvo blanquecino, p.f 163-168 °C.

35 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,48 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,75 (dd,  $J = 8,6; 2,6$  Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,67 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,70 (s a, 2H), 6,72 (m, 1H), 3,50 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,10 (s a, 6H), 1,06 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H);

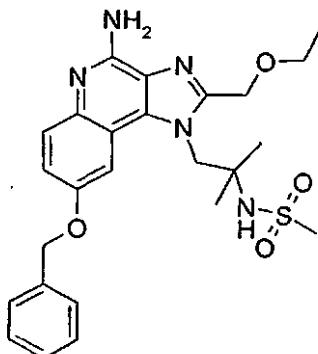
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157,2; 156,6; 152,5; 149,7; 147,7; 135,1; 125,0; 122,5; 111,7; 110,1; 108,9; 65,6; 64,4; 54,2; 51,9; 40,9; 26,4; 23,6; 15,3;

EM (APCI)  $m/z$  415 (M + H) $^+$

40 Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,45 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 59,68; H, 7,37; N, 19,89. Encontrado: C, 59,84; H, 7,27; N, 19,54.

**Ejemplo 146**

*N*-[2-(4-Amino-8-benciloxi-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida

**Parte A**

- 5 Se preparó (2-amino-2-metilpropil)-(6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amina de acuerdo con el método descrito en la Parte A del Ejemplo 52, usando 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina en lugar de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina.

Se agitó (2-amino-2-metilpropil)(6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amina (24,33 g, 66,4 mmol) en 400 ml de THF y se añadió hidróxido sódico (2,92 g en 100 ml de agua). A continuación, se añadieron 17,40 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo en 100 ml de THF gota a gota y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se retiró el THF a presión reducida, y se añadieron diclorometano y agua. Se separó la fracción orgánica de la fracción acuosa. Luego la fracción orgánica se lavó secuencialmente con agua seguida de salmuera; se secó sobre sulfato sódico y sulfato de magnesio; se filtró; y se concentró a presión reducida para producir 31,05 g de [2-(6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]carbamato de *terc*-butilo en bruto en forma de una espuma color pardo.

**Parte B**

Se combinaron [2-(6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]carbamato de *terc*-butilo (13,75 g), platino al 5% sobre carbono (1,03 g) y acetonitrilo (250 ml). Se agitó la mezcla durante una noche bajo 50 psi ( $3,4 \times 10^5$  Pa) de hidrógeno. Se filtró la reacción a través de un agente filtrante CELITE y se aclaró el lecho filtrante con acetonitrilo. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se retiró el agua mediante un azeótropo con tolueno. La eliminación de todos los volátiles bajo una presión reducida proporcionó 13,34 g de [2-(3-amino-6-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]carbamato de *terc*-butilo en bruto en forma de una espuma color pardo.

**Parte C**

Se añadió cloruro de etoxiacetilo (3,5 ml, 32,0 mmol) a una solución de [2-(3-amino-6-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]carbamato de *terc*-butilo (12,71 g, 29,1 mmol) y trietilamina (8,1 ml, 58,2 mmol) en aproximadamente 250 ml de diclorometano anhidro. Tras agitar durante 2 horas, se retiraron los volátiles a presión reducida y se disolvió el residuo color pardo resultante en etanol, seguido de la adición de 8,1 ml de trietilamina. Se calentó la reacción a reflujo durante 2,5 días y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se retiró el disolvente a presión reducida y se añadió diclorometano. La solución secuencialmente se lavó con bicarbonato sódico acuoso (x 2) seguido de salmuera; se secó sobre sulfato sódico; se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON. Se usó un cartucho de gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA al 0-15% en cloroformo para proporcionar 8,4 g de [2-(8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]carbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma naranja.

**Parte D**

Se añadió una solución de 50 ml de HCl en etanol (4,3 M) a una solución de [2-(8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]carbamato de *terc*-butilo (8,4 g, 16,6 mmol) en etanol (50 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se burbujeó nitrógeno a través de la solución. Se retiró el disolvente a presión reducida y se añadió agua al residuo. Se basificó la solución y después se extrajo con tres porciones de diclorometano. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para producir 6,26 g de 2-(8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletilamina en forma de un sólido de color pardo.

## Parte E

Se combinaron 2-(8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletilamina (2,19 g, 5,4 mmol), trietilamina (1,5 ml, 10,8 mmol) y diclorometano (50 ml). Se añadió anhídrido metanosulfónico (1,04 g, 6,0 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. El análisis por cromatografía de capa fina indicó que la reacción no se había completado. Se añadieron 0,2 g más de anhídrido metanosulfónico y se agitó la reacción durante 2 horas más. Se añadió bicarbonato sódico saturado y se separaron las capas. La fracción orgánica secuencialmente se lavó con una segunda porción de bicarbonato sódico saturado y luego con salmuera; se secó sobre sulfato sódico; se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma naranja. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON. Se usó un cartucho de gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA al 0-20% en cloroformo para proporcionar 2,37 g de *N*-[2-(8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco.

## Parte F

Se añadió mCPBA (pureza del 60%, 1,45 g,) a una solución de *N*-[2-(8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (2,37 g, 4,91 mmol) en cloroformo (100 ml). Se agitó la reacción durante 2 horas y se detuvo mediante la adición de 50 ml de carbonato sódico acuoso al 2%. Se separaron las capas y se extrajo la fracción acuosa con dos porciones de cloroformo. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 2,29 g de *N*-[2-(8-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en bruto en forma de una espuma naranja.

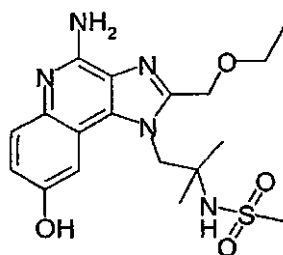
## Parte G

Se suspendió *N*-[2-(8-benciloxi-2-etoximetil-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (2,29 g, 4,59 mmol) en diclorometano (75 ml), y se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,71 ml, 5,97 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora, se retiraron los volátiles a presión reducida. Se disolvió el residuo naranja resultante en metanol (75 ml) y se añadieron 6 ml de metóxido sódico (21% en metanol). Se agitó la reacción durante dos horas más y luego se retiró el metanol a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua seguida de salmuera. Se secó la fracción orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar una espuma naranja. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON. Se usó un cartucho de gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA al 10-30% en cloroformo para proporcionar 1,88 g de *N*-[2-(4-amino-8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 90 °C.

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S•0,30 H<sub>2</sub>O: C, 59,70; H, 6,33; N, 13,92. Encontrado: C, 59,52; H, 6,24; N, 13,89.

## Ejemplo 147

*N*-[2-(4-Amino-2-etoximetil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida



Se disolvió *N*-[2-(4-amino-8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (1,16 g, 2,33 mmol) en 50 ml de etanol y se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,46 g). Se agitó la mezcla durante una noche bajo 50 psi (3,4 x 10<sup>5</sup> Pa) de hidrógeno. Se añadieron diclorometano (100 ml) y metanol (100 ml), y se filtró la reacción a través de un agente filtrante CELITE. Se lavó la torta de filtro con 200 ml de diclorometano:metanol 1:1. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un sólido de color blanco. Se precipitó el sólido en una cantidad mínima de etanol y luego se volvió a disolver en diclorometano que contenía una cantidad mínima de metanol. Se añadió hidróxido de amonio acuoso. Se mezclaron las dos fases por agitación y luego se separaron. Se desechó la fracción orgánica y se extrajo la fracción acuosa con cuatro porciones de diclorometano seguidas de dos porciones de acetato de etilo. Se concentraron las fracciones orgánicas combinadas. Se redujo el volumen de la fracción acuosa y se formó un precipitado. Se basificó la fracción acuosa mediante la adición de hidróxido de amonio acuoso y se recuperó el precipitado resultante por filtración. Se combinó el precipitado sólido con el residuo de la fracción orgánica para dar 0,75 g de producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON. Se usó un cartucho de gel de sílice con un gradiente de CMA al 30-50% en cloroformo como eluyente para

proporcionar 0,57 g de *N*-[2-(4-amino-2-etoximetil-8-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 252- 254 °C.

5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,35 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,9; 2,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,90 (s a, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,54 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,32 (s a, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

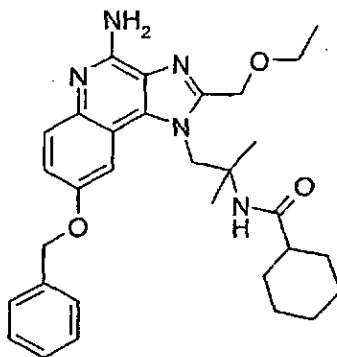
RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 151,8; 150,8; 150,3; 139,7; 133,9; 128,1; 127,2; 117,5; 115,9; 104,8; 65,7; 65,1; 57,6; 54,8; 44,7; 25,7; 15,3;

EM (APCI) *m/z* 408 (M + H)<sup>+</sup>;

10 Anál. calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S•0,12 H<sub>2</sub>O: C, 52,78; H, 6,21; N, 17,10; S, 7,83. Encontrado: C, 52,48; H, 6,37; N, 16,92; S, 7,84.

### Ejemplo 148

*N*-{2-[4-Amino-8-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida



#### Parte A

15 Se combinaron 2-(8-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletilamina (2,19 g, 5,4 mmol), trietilamina (1,5 ml, 10,8 mmol) y diclorometano (50 ml). Se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,95 ml, 6,0 mmol) y se agitó la reacción durante una noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado y se separaron las capas. La fracción orgánica secuencialmente se lavó con una segunda porción de bicarbonato sódico saturado y luego con salmuera; se secó sobre sulfato sódico; se filtró; y se concentró a presión reducida para proporcionar una espuma naranja. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON. Se usó un cartucho de gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA al 0-20% en cloroformo para proporcionar 2,34 g de *N*-{2-[8-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida en forma de un sólido de color castaño.

#### Parte B

25 Se añadió mCPBA (pureza del 60%, 1,34 g) a una solución de *N*-{2-[8-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida (2,34 g, 4,55 mmol) en cloroformo (100 ml). Se agitó la reacción durante 2 horas y se detuvo mediante la adición de 50 ml de carbonato sódico acuoso al 2%. Se separaron las capas y se extrajo la fracción acuosa con dos porciones de cloroformo. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 2,68 g de *N*-{2-[8-(benciloxi)-2-(etoximetil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida en bruto en forma de una espuma naranja.

#### Parte C

35 Se suspendió *N*-{2-[8-(benciloxi)-2-(etoximetil)-5-óxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida (2,41 g, 4,55 mmol) en diclorometano (75 ml) y se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,70 ml, 5,92 mmol) gota a gota. Tras agitar durante 1 hora, se retiraron los volátiles a presión reducida. El residuo naranja resultante se disolvió en metanol (75 ml) y se añadieron 6 ml de metóxido sódico (21% en metanol). Se agitó la reacción durante una noche y luego se retiró el metanol a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua seguida de salmuera. Se secó la fracción orgánica sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar una espuma naranja. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON. Se usó un cartucho de gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA al 10-20% en cloroformo para producir 1,51 g de *N*-{2-[4-amino-8-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida en

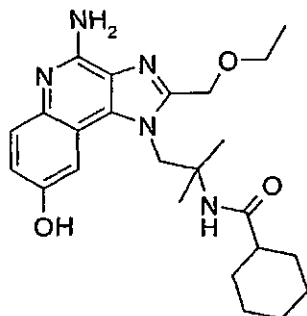


forma de un sólido de color castaño. Una segunda purificación del producto por cromatografía en columna usando las condiciones descritas anteriormente proporcionó una muestra analítica, p.f. 90 °C.

Anál. calc. para  $C_{31}H_{39}N_5O_3 \cdot 0,20 H_2O$ : C, 69,82; H, 7,45; N, 13,13. Encontrado: C, 69,44; H, 6,62; N, 13,06.

#### Ejemplo 149

- 5 *N*-{2-[4-Amino-8-hidroxi-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida



Se disolvió

- 10 *N*-{2-[4-amino-8-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida (1,25 g, 2,36 mmol) en 40 ml de etanol y se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,58 g). Se agitó la mezcla durante una noche bajo 50 psi ( $3,4 \times 10^5$  Pa) de hidrógeno. Se añadieron 0,21 g más de paladio al 10% sobre carbono y se agitó la reacción bajo 50 psi ( $3,4 \times 10^5$  Pa) de hidrógeno durante tres horas más. Se filtró la reacción a través de un agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro con 100 ml de etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el sólido blanquecino resultante por cromatografía en columna en un sistema de HPFC HORIZON. Se usó un cartucho de gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA al 10- 30% en cloroformo para proporcionar 0,56 g de
- 15 *N*-{2-[4-amino-8-hidroxi-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}ciclohexanocarboxamida en forma de un polvo de color blanco, p.f. 231- 232 °C.

RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,34 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,97 (dd,  $J = 8,9; 2,4$  Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,90 (s a, 2H), 4,68 (s a, 2H), 3,50 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,71 (m, 6H), 1,35-1,13 (m, 10H), 1,09 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

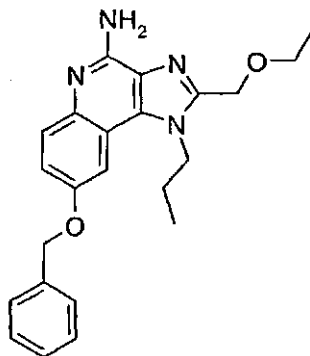
- 20 RMN de  $^{13}C$  (125 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  176,4; 151,8; 150,6; 150,3; 139,6; 134,0; 128,0; 127,2; 117,5; 116,0; 104,8; 65,7; 64,5; 54,9; 51,3; 44,7; 29,5; 25,8; 25,7; 15,3;

EM (APCI)  $m/z$  440 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

Anál. calc. para  $C_{24}H_{33}N_5O_3 \cdot 0,20 H_2O$ : C, 65,05; H, 7,60; N, 15,80. Encontrado: C, 64,69; H, 7,63; N, 15,71.

#### Ejemplo 150

- 25 8-Benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

- 30 Se calentó una mezcla de ortoformiato de trietilo (170 ml, 1,0 mol) y 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (53,5 g, 0,37 mol) (ácido de Meldrum) a 55 °C durante 90 minutos. Se añadió una solución de 4-benciloxianilina (84,8 g, 0,43 mol) en metanol (150 ml) lentamente a la reacción durante un periodo de 1 hora mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 57-60 °C. Se enfrió la reacción hasta 45 °C y se agitó vigorosamente durante 1,5 horas,

se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 1 °C, y se aisló el producto por filtración. Se lavó el sólido con etanol frío (~400 ml) hasta que el filtrado se decoloró. Se aisló 5-[[[(4-benciloxi)fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (142,4 g, húmedo con disolvente residual) en forma de un polvo castaño.

#### 5 Parte B

Se calentó una solución de 5-[[[(4-benciloxi)fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (127,2 g) y fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (500 ml) hasta 100 °C y luego se añadió lentamente a un matraz que contenía fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (1 l, calentado a 250 °C) durante un periodo de 90 minutos. Durante la adición, no se permitió que la temperatura de reacción cayera por debajo de 245 °C. Tras la adición, se agitó la reacción a 250 °C durante 30 minutos, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se formó un precipitado, que se aisló por filtración, se lavó con dietiléter (1 l) y acetona (250 ml) y se secó durante dos horas al vacío para proporcionar 65,7 g de 6-benciloxiquinolin-4-ol en forma de un polvo de color amarillo.

#### Parte C

Se calentó una mezcla de 6-benciloxiquinolin-4-ol (65,7 g) y ácido propiónico (660 ml) a 110 °C con agitación vigorosa. Se añadió ácido nítrico (19,2 ml de 16 M) lentamente durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la reacción a una temperatura inferior a 120 °C. Tras la adición, se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente. Se aisló el sólido resultante por filtración, se lavó secuencialmente con ácido propiónico, isopropanol y dietiléter. Se secó el material en un desecador de vacío durante 2 días para proporcionar 46,0 g de 6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol en forma de un polvo castaño. Se suspendió el polvo en DMF (300 ml). Se añadió una solución preformada de oxiclورو de fósforo en DMF (preparada como se describe en la Parte D del Ejemplo 1) gota a gota a la reacción. Tras la adición, se calentó la reacción hasta 100 °C durante 5 minutos; se enfrió hasta la temperatura ambiente; y se vertió en agua enfriada con hielo con agitación. Se formó un precipitado color castaño que se aisló por filtración y se disolvió en diclorometano. Se secó la solución resultante sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 39,1 g de 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina en forma de un sólido de color castaño.

Se disolvió el sólido en diclorometano (790 ml), y se añadió trietilamina (38,5 ml, 0,28 mol). A continuación, se añadió *n*-propilamina (19,5 ml, 0,24 mol) durante un periodo de 25 minutos, y se agitó la reacción durante 18 horas. Se diluyó la reacción con diclorometano (500 ml); se lavó secuencialmente con agua y salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio; se filtró; y se concentró a presión reducida. Se recrystalizó el producto en bruto en 2-propanol para proporcionar 39,1 g de (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)propilamina en forma de agujas finas de color pardo amarillento.

#### 30 Parte D

Se añadieron (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)propilamina (26,2 g, 77,7 mmol), platino al 5% sobre carbono (5,2 g), tolueno (600 ml) y 2-propanol (75 ml) a un recipiente Parr. Se purgó el recipiente con nitrógeno y luego se colocó bajo presión de hidrógeno (30 psi,  $2,1 \times 10^5$  Pa) y se agitó durante 20 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se lavó la torta de filtro secuencialmente con tolueno (1 l) y 2-propanol (1 l). Se concentró el filtrado naranja a presión reducida. Se añadió heptano al residuo y posteriormente se retiró a presión reducida. Se secó el residuo al vacío (0,1 torr, 13,3 Pa) durante 30 minutos para proporcionar 24,3 g de 6-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-propilquinolin-3,4-diamina en forma de un aceite viscoso color pardo que contenía algo de tolueno.

#### Parte E

Se añadió una solución de cloruro de etoxiacetilo (10,46 g, 85,4 mmol) en diclorometano (65 ml) gota a gota a una solución del producto en bruto de la Parte D en diclorometano (200 ml), y se agitó la reacción durante 16 horas. Se formó un precipitado. Se aisló el sólido por filtración; se lavó con hexanos fríos y se secó durante 30 minutos a presión reducida para producir 25,4 g de hidroc্লورو de *N*-(6-benciloxi-4-propilaminoquinolin-3-il)-2-etoxiacetamida en forma de un polvo castaño.

#### Parte F

Se añadió trietilamina (32,9 ml, 0,24 mol) a una solución de hidroc্লورو de *N*-(6-benciloxi-4-propilaminoquinolin-3-il)-2-etoxiacetamida (25,4 g) en etanol (250 ml), y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se retiró el etanol a presión reducida y se disolvió el residuo en cloroformo. Se lavó la solución secuencialmente con agua y salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio; se filtró; y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo y se concentró a presión reducida para producir 22,3 g de 8-benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido cristalino de color pardo.

#### Parte G

Se disolvió 8-benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,0 g, 5,3 mmol) en cloroformo (20 ml). Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (pureza del 60%, 1,53 g, 5,3 mmol) en una porción y se agitó la mezcla durante 25 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (20 ml) y se agitó la mezcla bifásica durante 10 minutos. Se añadió cloruro de

*p*-toluenosulfonilo (1,0 g, 5,3 mmol) se añadió en una porción y se agitó la reacción durante 1 hora más. Se separaron las capas y se extrajo la fracción acuosa con diclorometano. Se combinaron las fracciones orgánicas y se lavó sucesivamente con carbonato sódico acuoso al 5%, agua y cloruro sódico acuoso saturado. Se secó la fracción orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida. La purificación se realizó eluyendo con cloroformo:CMA en un gradiente de 99:1 a 93:7 para proporcionar un sólido pardo rojizo. Se recrystalizó el sólido en acetonitrilo para producir 1,1 g de 8-benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color pardo rojizo, p.f. 152,5-154,0 °C.

5  
10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 6H), 7,21 (dd, *J* = 9,1; 2,7 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,51-4,45 (m, 2H), 3,55 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H);

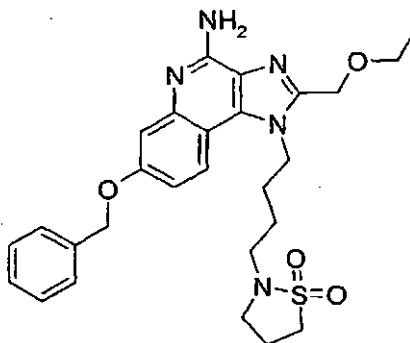
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 152,8; 150,6; 149,0; 140,1; 137,2; 132,7; 128,4; 127,7; 127,6; 127,4; 126,6; 117,3; 114,6; 103,0; 69,6; 65,3; 64,2; 46,7; 23,2; 14,9,10,7;

EM (IEN) *m/z* 391,2143 (391,2134 calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, M+H);

15 Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: %C, 70,75; %H, 6,71; %N, 14,35. Encontrado: %C, 70,49; %H, 6,87; %N, 14,28.

### Ejemplo 151

7-Benciloxi-1-[4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)butil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



#### Parte A

20 Se disolvió {4-[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-ilamino]butil}carbamato de *tert*-butilo (28,1 g, 64,3 mmol) en diclorometano (319 ml). Se añadió cloruro de etoxiacetilo (7,87 g, 64,5 mmol) gota a gota por un embudo de adición y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se retiró el diclorometano a presión reducida y se disolvió el residuo resultante en una solución de trietilamina (35,84 ml, 0,26 mol) y etanol (319 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 4 horas, y después se dejó enfriar durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en diclorometano. La fracción orgánica se lavó secuencialmente con agua y cloruro sódico acuoso saturado; se secó sobre sulfato sódico anhidro; se filtró; y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo oleoso en acetonitrilo. Después se eliminó el acetonitrilo a presión reducida para proporcionar 30 g de [4-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color pardo.

#### 30 Parte B

Se disolvió [4-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo (21,0 g) en etanol (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (13,0 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 1 hora y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se formó un precipitado de color castaño. Se filtró el sólido y se secó al vacío durante 16 horas para producir 12,1 g de dihidrocloruro de 4-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butilamina en forma de un sólido de color beis.

35 Se disolvió el sólido en una solución de diclorometano (168 ml) y trietilamina (14,0 ml, 0,1 mol). Se añadió cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (4,58 ml, 37,5 mmol) gota a gota a la solución y se agitó la reacción durante 1,5 horas más. Se trató la mezcla de reacción con carbonato sódico acuoso al 5% y se separaron las fracciones. Se lavó la fracción orgánica secuencialmente con agua y cloruro sódico acuoso saturado; se secó sobre sulfato sódico anhidro; se filtró; y se concentró a presión reducida para producir un aceite.

40 Se disolvió el aceite en DMF. Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DBU, (5,70 ml, 38,0 mmol) y se agitó la reacción durante 44 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua (x 3). Se secó la fracción orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida

para producir 13,1 g de 7-benciloxi-1-[4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)butil]-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un aceite viscoso de color pardo.

#### Parte C

5 Se disolvió 7-benciloxi-1-[4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)butil]-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (2,83 g) en cloroformo (30 ml). Se añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (pureza del 60%, 2,21 g, 7,7 mmol) en una porción y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió hidróxido de amonio (30 ml) y se agitó la mezcla bifásica durante 20 minutos. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,07 g, 5,6 mmol) en una porción y se agitó la reacción durante 16 horas. Se formó un precipitado blanco. Se diluyó la mezcla con diclorometano (quedó sólido en la fracción orgánica) y se separaron las capas. Se lavó la fracción orgánica con bicarbonato sódico acuoso al 5% (el sólido pasó a la fracción acuosa). Se separaron las capas, tras lo que se filtró el sólido de la fracción acuosa. Se lavó el sólido secuencialmente con agua y dietiléter; se suspendió en acetonitrilo; se filtró; y se secó para producir 1,5 g de 7-benciloxi-1-[4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)butil]-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 225-227 °C.

15 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,55 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,18-3,13 (m, 4H), 2,93 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

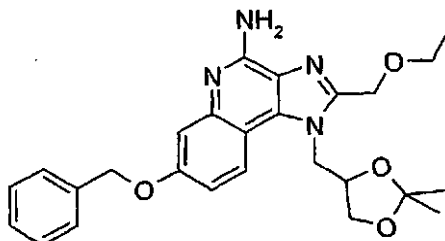
RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,3; 152,3; 148,0; 146,9; 137,2; 133,3; 128,4; 127,7; 127,5; 124,9; 121,4; 111,9; 108,8; 108,7; 69,1; 65,3; 64,1; 46,5; 46,1; 44,9; 27,1; 24,3; 18,3; 14,9;

20 EM (IEN) *m/z* 524,2347 (524,2332 calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, M+H);

Anál. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: %C, 61,93; %H, 6,35; %N, 13,37; %S, 6,12. Encontrado: %C, 61,11; %H, 6,28; %N, 13,15; %S, 6,07.

#### Ejemplo 152

7-Benciloxi-1-[(2,2-dimetil-1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



25 Parte A

Se añadió trietilamina (31,88 ml, 228,77 mmol, 1,5 equiv.) a una solución de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (48,00 g, 152,51 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (400 ml). A esto, le siguió la adición gota a gota de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanamina (20,0 g, 152,51 mmol, 1 equiv.) a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se concentró la mezcla de reacción en bruto a presión reducida, y se trituró el sólido resultante con agua y después se agitó durante 1 hora. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua, se secó, se suspendió en dietiléter (400 ml), se sometió a ultrasonidos y se recogió el material precipitado resultante por filtración. Se secó el producto al vacío a 40 °C durante 12 horas para proporcionar 60,1 g de (7-benciloxi-3-nitro-quinolin-4-il)[(2,2-dimetil-1,3]dioxolan-4-il)metil]amina en forma de un sólido de color amarillo, p.f. 154-155 °C.

35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,74-9,62 (m a, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,51-7,31 (m, 6H), 7,15 (dd, *J* = 9,4; 2,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 8,5; 5,9 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40 (s, 3H);

EM (APCI) *m/z* 410,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 40 Parte B

Se añadió una solución de ditionato sódico (pureza del 85%, 135,07 g, 659,42 mmol) y carbonato potásico (101,27 g, 732,73 mmol) en agua (450 ml) gota a gota a una mezcla agitada mecánicamente de dibromuro de etilo viológeno (1,1 g, 2,93 mmol) y (7-benciloxi-3-nitro-quinolin-4-il)[(2,2-dimetil-1,3]dioxolan-4-il)metil]amina (60,0 g, 146,54 mmol) en diclorometano (500 ml) y agua (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, y después se diluyó con agua (600 ml) y se agitó durante 10 minutos más. Se separó la fase orgánica y se volvió a

extraer la capa acuosa con diclorometano (400 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (800 ml) y salmuera (800 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 55,60 g de 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]quinolina-3,4-diamina en forma de una espuma de color pardo.

5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,51-7,28 (m, 6H), 7,18 (dd, *J* = 9,2; 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,35 (s a, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,02 (dd, *J* = 8,3; 6,5 Hz, 1H), 3,81 (s a, 2H), 3,68 (dd, *J* = 8,3; 6,1 Hz, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,37 (s, 3H);

EM (APCI) *m/z* 380,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Parte C

10 Se añadió trietilamina (25,53 ml, 183,17 mmol) a una solución de 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]quinolina-3,4-diamina (55,60 g, 146,54 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0 °C. A esto, le siguió la adición gota a gota de cloruro de etoxiacetilo (22,45 g, 183,17 mmol) a la mezcla de reacción, y se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió el residuo a una mezcla de trietilamina (61,26 ml, 439,54 mmol) en etanol (350 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml), se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Se purificó el material en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (con una mezcla 95:5 de cloroformo:CMA) como eluyente) y se concentró a presión reducida para dar 42,5 g de material en forma de un sólido de color pardo. Se recristalizó el material en dietiléter para proporcionar 37,5 g de 7-benciloxi-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido cristalino de color blanco, p.f. 110-111 °C.

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,55-7,31 (m, 6H), 5,25 (s, 2H), 5,00 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 3H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,18 (dd, *J* = 8,6; 6,2 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 8,7; 6,2 Hz, 1H), 3,63 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

25 RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157,8; 150,9; 146,9; 145,7; 136,5; 135,4; 134,9; 128,7; 128,2,127,7; 121,2; 118,9; 112,4; 111,5; 110,3; 74,7; 70,2; 66,8; 66,4; 65,5,48,4; 26,6; 25,1; 15,0;

EM (APCI) *m/z* 448,1 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 69,78; H, 6,53; N, 9,39. Encontrado: C, 69,82; H, 6,74; N, 9,34.

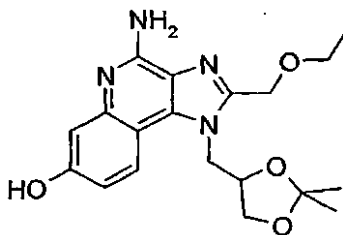
#### Parte D

30 Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (pureza del 75%, 11,57 g, 50,27 mmol, 1,5 equiv.) a una solución de 7-benciloxi-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (15,00 g, 33,52 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (200 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante dos horas. El análisis de cromatografía de capa fina indicó que la reacción no se había completado, y se añadió más mCPBA (1,2 g) y se agitó la reacción durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (300 ml), se lavó secuencialmente con solución de carbonato sódico acuoso al 4% (2 x 300 ml) y salmuera (300 ml), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo. Luego se añadió hidróxido de amonio concentrado (75 ml) a una mezcla del residuo en diclorometano (200 ml) y se enfrió hasta 4 °C. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,75 g, 14,44 mmol, 1,1 equiv.) en porciones a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml), se lavó con solución de carbonato sódico acuoso 4 M y se separó. Se extrajo la capa acuosa de nuevo con diclorometano (200 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. Se purificó el material en bruto por cristalización en dietiléter para proporcionar 9,8 g de 7-benciloxi-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ilamina en forma de placas blancas de sólido, p.f. 186-187 °C.

45 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,53-7,29 (m, 6H), 7,05 (dd, *J* = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 5,42 (s a, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,94 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,83-4,69 (m, 3H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,15 (dd, *J* = 8,6; 6,2 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 8,6; 6,1 Hz, 1H), 3,62 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,3; 151,7; 149,0; 147,1; 136,8; 134,7; 128,6; 128,0; 127,6; 125,4; 120,9; 113,8; 110,2; 109,7; 108,9; 74,6; 70,0; 66,7; 66,3; 65,3; 48,2; 26,7; 25,1; 15,0;

50 EM (APCI) *m/z* 463,1 (M+H)<sup>+</sup>; Anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 67,51; H, 6,54; N, 12,11. Encontrado: C, 67,29; H, 6,33; N, 12,03.

**Ejemplo 153**4-Amino-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol

Se añadió hidróxido de paladio (catalizador de Pearlman) (paladio al 20% p/p sobre carbono, 900 mg) a una solución de 7-benciloxi-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ilamina (9,00 g, 19,46 mmol, 1 equiv.), preparada como se describe en el Ejemplo 152, en acetonitrilo (300 ml) y metanol (300 ml) en un recipiente cerrado herméticamente, y se colocó la mezcla de reacción bajo presión de hidrógeno (30 psi,  $2,1 \times 10^5$  Pa) durante 24 horas. Se filtró la mezcla de reacción en bruto a través de una capa de agente filtrante CELITE, y se concentró el filtrado a presión reducida y se trituró con acetonitrilo. Se recogió el material cristalino resultante por filtración y se lavó con acetonitrilo para proporcionar 3,66 g de 4-amino-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de un sólido de color blanquecino. Se aisló más producto (0,36 g) del filtrado de la trituración inicial mediante concentración a presión reducida, trituración con acetonitrilo y filtración para una producción total de 4,02 g de 4-amino-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol, aislado en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 240-242 °C.

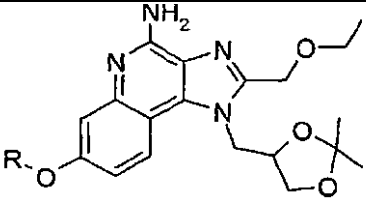
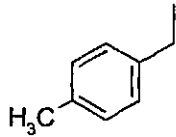
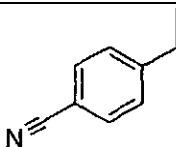
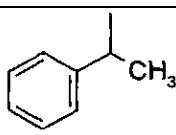
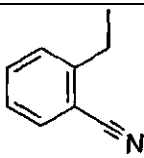
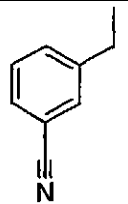
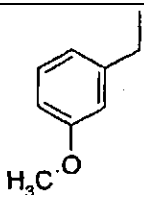
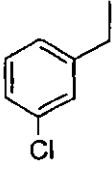
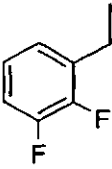
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,51 (s a, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J = 8,9$ ; 2,6 Hz, 1H), 6,46 (s a, 2H), 4,92-4,60 (m, 4H), 4,57-4,45 (m, 1H), 4,18 (dd,  $J = 8,6$ ; 6,4 Hz, 1H), 3,83 (dd,  $J = 8,6$ ; 6,5 Hz, 1H), 3,54 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO)  $\delta$  156,41; 152,0; 148,1; 147,2; 133,9; 124,4; 121,7; 111,7; 109,7; 109,0; 107,9; 74,4; 66,0; 65,2; 64,3; 47,6; 26,2; 24,9; 14,8;

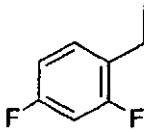
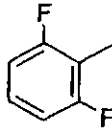
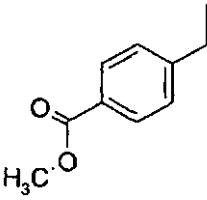
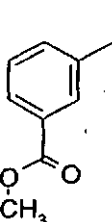
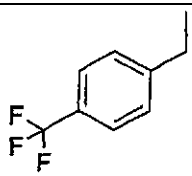
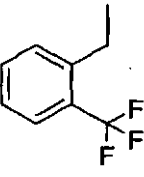
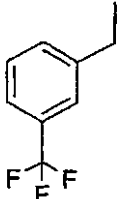
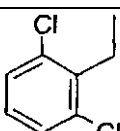
EM (APCI)  $m/z$  373,0 (M+H) $^+$ ; Anal. calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 61,28; H, 6,50; N, 15,04. Encontrado: C, 61,12; H, 6,53; N, 14,98.

**Ejemplos 155-173**

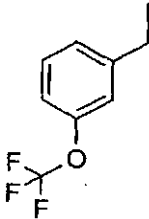
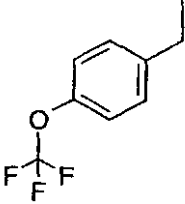
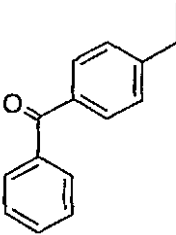
Se añadió un reactivo de alquilación (0,125 mmol, 1,0 equiv.) de la tabla que figura a continuación a un tubo de ensayo que contenía 4-amino-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (73 mg, 0,2 mmol, 1,6 equiv.) y carbonato potásico (55 mg, 2 equiv.) en DMF (1 ml). Se taparon los tubos de ensayo y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. Luego se filtró cada mezcla de reacción y se añadió una gota de agua a cada una. A continuación, se diluyó cada mezcla con metanol (5 ml) y se retiró la mitad de cada una para su uso en los siguientes Ejemplos 174-181. Se concentró la solución restante de cada reacción mediante centrifugación al vacío. Se purificaron los compuestos mediante HPLC preparativa usando un sistema automático de purificación Fraction Lynx de Waters. Se analizaron las fracciones de la HPLC preparativa usando un EM-TOF/CL de Micromass, y se evaporaron las fracciones apropiadas por centrifugación para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto deseado. Columna: ZORBAX BonusRP, 21,2 x 50 milímetros (mm), tamaño de partícula de 5 micrómetros; elución en gradiente no lineal de B al 5-95%, en el que A es ácido trifluoroacético al 0,05%/agua y B es ácido trifluoroacético al 0,05%/acetonitrilo; recogida de fracciones mediante desencadenamiento selectivo de la masa. La siguiente tabla muestra el reactivo añadido a cada tubo de ensayo, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

			
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
155	$\alpha$ -Bromo- <i>p</i> -xileno		477,2498
156	Bromuro de 4-cianobencilo		488,2280
157	1-(Bromoetil)benceno		477,2498
158	Bromuro de 2-cianobencilo		488,2310
159	$\alpha$ -Bromo- <i>m</i> -tolunitrilo		488,2286
160	Bromuro de 3-metoxibencilo		493,2431
161	Bromuro de 3-clorobencilo		497,1946
162	Bromuro de 2,3-difluorobencilo		499,2141

ES 2 406 730 T3

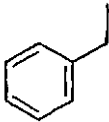
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
163	Bromuro de 2,4-difluorobencilo		499,2134
164	Bromuro de 2,6-difluorobencilo		499,2162
165	4-(Bromometil)benzoato de metilo		521,2410
166	3-(Bromometil)benzoato de metilo		521,2430
167	Bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo		531,2231
168	Bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo		531,2203
169	Bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo		531,2192
170	Bromuro de 2,6-diclorobencilo		531,1617

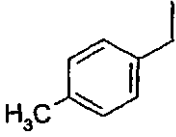
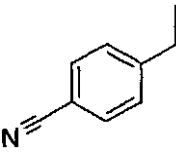
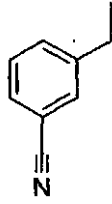
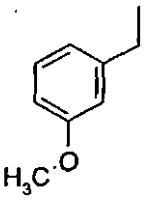
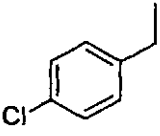
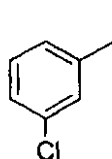
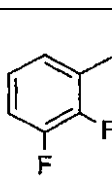
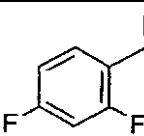
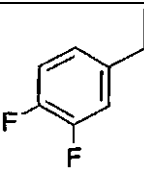


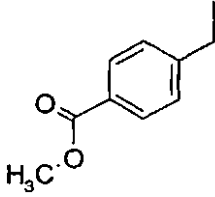
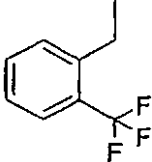
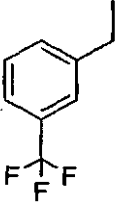
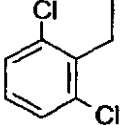
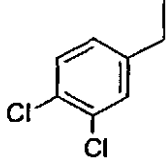
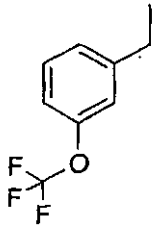
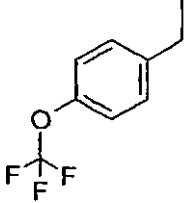
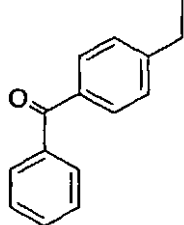
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
171	Bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo		547,2119
172	Bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo		547,2134
173	4-(Bromometil)benzofenona		567,2596

#### Ejemplos 174-191

Se hidrolizaron los cetales de los Ejemplos 154-173. Se añadieron ácido clorhídrico acuoso 1 N (0,50 ml) y THF (0,50 ml) a cada tubo de ensayo que contenía una solución de los Ejemplos 154-173. Se taparon los tubos de ensayo y se agitaron durante 56 horas a temperatura ambiente. Luego se concentró cada mezcla de reacción mediante centrifugación al vacío. Se purificaron los compuestos mediante HPLC preparativa usando un sistema automático de purificación Fraction Lynx de Waters. Se analizaron las fracciones de la HPLC preparativa usando un EM-TOF/CL de Micromass, y se evaporaron las fracciones apropiadas por centrifugación para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto deseado. Columna: ZORBAX BonusRP, 21,2 x 50 milímetros (mm), tamaño de partícula de 5 micrómetros; elución en gradiente no lineal de B al 5-95%, en el que A es ácido trifluoroacético al 0,05%/agua y B es ácido trifluoroacético al 0,05%/acetonitrilo; recogida de fracciones mediante desencadenamiento selectivo de la masa. La siguiente tabla muestra el reactivo de alquilación usado para preparar el material de partida de cetal, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
174	Bromuro de bencilo		423,2039

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
175	$\alpha$ -Bromo- <i>p</i> -xileno		437,2176
176	Bromuro de 4-cianobencilo		448,1973
177	$\alpha$ -Bromo- <i>m</i> -nitrilo		448,1969
178	Bromuro de 3-metoxibencilo		453,2149
179	Bromuro de 4-clorobencilo		457,1664
180	Bromuro de 3-clorobencilo		457,1636
181	Bromuro de 2,3-difluorobencilo		459,1832
182	Bromuro de 2,4-difluorobencilo		459,1819
183	Bromuro de 3,4-difluorobencilo		459,1840

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
184	4-(Bromometil)benzoato de metilo		481,2097
185	Bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo		491,1869
186	Bromuro de 3-(trifluorometil)bencilo		491,1912
187	Bromuro de 2,6-diclorobencilo		491,1268
188	Bromuro de 3,4-diclorobencilo		491,1273
189	Bromuro de 3-(trifluorometoxi)bencilo		507,1851
190	Bromuro de 4-(trifluorometoxi)bencilo		507,1827
191	4-(Bromometil)benzofenona		527,2290

**Ejemplos 192-225**

## Parte A

5 Se añadieron trietilamina (58,9 ml, 422,4 mmol, 1,5 equiv.) y *N*-(2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (54,1 g, 337,9 mmol, 1,2 equiv.) secuencialmente a una solución de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (88,63 g, 281,6 mmol) en DMF (800 ml), y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción bruta en agua caliente con agitación continua para proporcionar un precipitado amarillo brillante. Se filtró el sólido amarillo y se secó a presión reducida a 65 °C para proporcionar 123,65 g de 2-[(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amino]etilcarbamato de *tert*-butilo.

## Parte B

10 Se disolvió 2-[(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amino]etilcarbamato de *tert*-butilo (40,0 g, 91,22 mmol) en acetato de etilo (55,0 ml) y se transfirió a un recipiente de hidrogenación Parr cargado con platino al 5% sobre carbono (10,68 g, 54,73 mmol, 0,03 equiv.). Se purgó el recipiente con gas de nitrógeno y se puso bajo presión de hidrógeno (30 psi, 2,07 x 10<sup>5</sup> Pa) durante una noche. Se retiró el catalizador por filtración a través de una capa de agente filtrante CELITE y se aclaró la torta de filtro con metanol y diclorometano. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 35,25 g de 2-[(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-il)amino]etilcarbamato de *tert*-butilo.

## Parte C

20 Se añadió trietilamina (24,0 ml, 172,58 mmol) a una solución de 2-[(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-il)amino]etilcarbamato de *tert*-butilo (35,25 g, 86,29 mmol) en diclorometano (400 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió rápidamente cloruro de cloroacetilo (6,87 ml, 86,29 mmol) a temperatura ambiente para evitar las salpicaduras y se agitó durante 10 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se disolvió en etanol (500 ml) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y se recristalizó el residuo en diclorometano para proporcionar 6,23 g de 2-(7-benciloxi-2-clorometil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo.

## Parte D

25 Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (pureza del 77%, 3,53 g, 15,76 mmol, 1,2 equiv.) a una solución de 2-(7-benciloxi-2-clorometil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (6,13 g, 13,13 mmol, 1 equiv.) en cloroformo (60 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante una hora. Luego se añadió hidróxido de amonio (25 ml, equiv. en exceso) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 5 minutos. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,75 g, 14,44 mmol, 1,1 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción durante una noche. El análisis mediante espectrometría de masas con cromatografía de líquidos indicó que la reacción no se había completado.

35 Se diluyó el producto en bruto con cloroformo y agua, y se separaron las fases. Se extrajo la capa acuosa con más cloroformo y se concentraron las capas orgánicas combinadas a presión reducida. La purificación cromatográfica en un sistema de HPFC HORIZON proporcionó un residuo, que se disolvió en metanol (60 ml) y se saturó con amoníaco mediante el burbujeo de gas de amoníaco a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos. A continuación, se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente: Se concentró el producto en bruto a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna para producir 2,32 g de 2-(4-amino-2-aminometil-7-benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo.

## Parte E

40 Se añadió isocianato de metilo (322,9 mg, 5,66 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de 2-(4-amino-2-aminometil-7-benciloxi-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-1-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (2,38 g, 5,14 mmol, 1 equiv.) en DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción bruta a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sobre gel de sílice, metanol al 0-6% en diclorometano) y se concentró a presión reducida para producir 2,73 g de 2-{4-amino-7-benciloxi-2-[(3-metilureido)metil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}etilcarbamato de *tert*-butilo.

## 45 Parte F

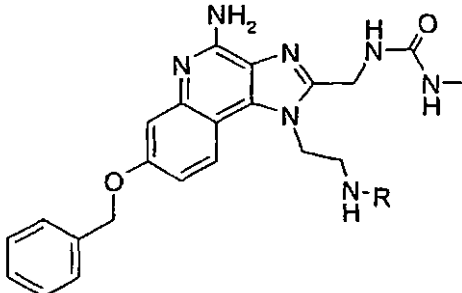
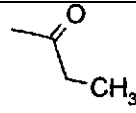

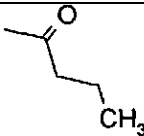
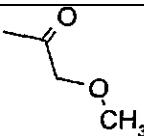

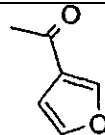
50 Se disolvió 2-{4-amino-7-benciloxi-2-[(3-metilureido)metil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}etilcarbamato de *tert*-butilo (2,73 g, 5,25 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (100 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (100 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo en metanol. Luego se vertió la solución en dietiléter (300 ml) para producir un precipitado. Se aisló el precipitado por filtración para producir 2,63 g de la sal hidroc্লoruro de 1-[[4-amino-1-(2-aminoetil)-7-benciloxi-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-2-il]metil]-3-metilurea.

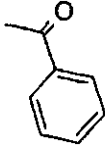
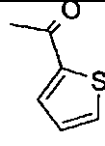
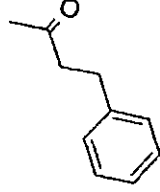
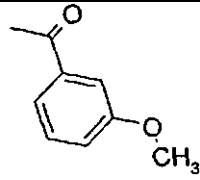
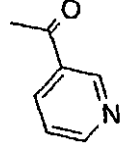
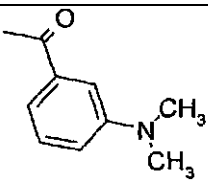
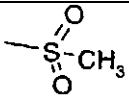
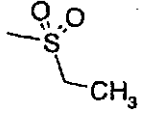
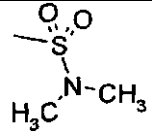
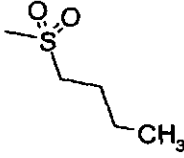
## Parte G

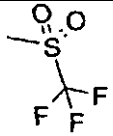
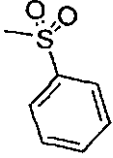
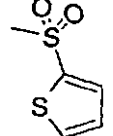
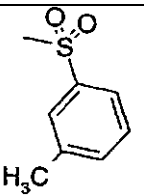
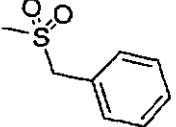
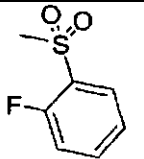
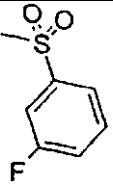
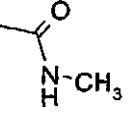
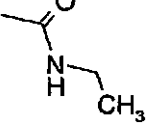
Se añadió un reactivo (0,14 mmol, 1,1 equiv.) de la siguiente tabla a un tubo de ensayo que contenía 1-[[4-amino-1-(2-aminoetil)-7-benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-il]metil]-3-metilurea (54 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv.)

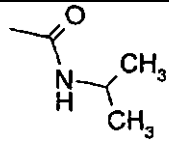
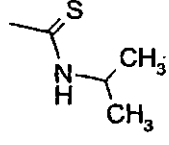
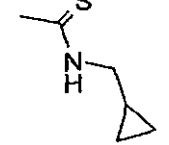
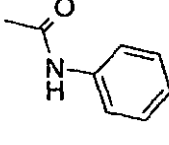
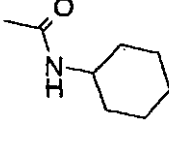
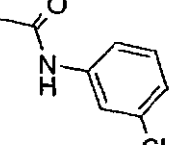
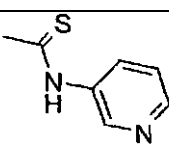
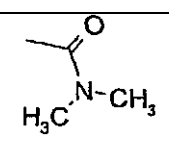
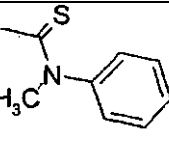
y trietilamina (0,080 ml, 6,0 equiv.) en cloroformo (1 ml). Se taparon los tubos de ensayo y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron dos gotas de agua a cada mezcla de reacción y luego se concentró la mezcla de reacción mediante centrifugación al vacío. Se purificaron los compuestos mediante HPLC preparativa usando un sistema automático de purificación Fraction Lynx de Waters. Se analizaron las fracciones de la HPLC preparativa usando un EM-TOF/CL de Micromass, y se evaporaron las fracciones apropiadas por centrifugación para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto deseado. Columna: ZORBAX BonusRP, 21,2 x 50 milímetros (mm), tamaño de partícula de 5 micrómetros; elución en gradiente no lineal de B al 5-95%, en el que A es ácido trifluoroacético al 0,05%/agua y B es ácido trifluoroacético al 0,05%/acetonitrilo; recogida de fracciones mediante desencadenamiento selectivo de la masa.

10 La siguiente tabla muestra el reactivo añadido a cada tubo de ensayo, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
			
192	Cloruro de propionilo		476,2423
193	Cloruro de ciclopropanocarbonilo		488,2415
194	Cloruro de butirilo		490,2578
195	Cloruro de metoxiacetilo		492,2379
196	Cloruro de ciclobutanocarbonilo		502,2534
197	Cloruro de 3-furoilo		514,2200

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
198	Cloruro de benzoílo		524,2427
199	Cloruro de tiofen-2-carbonilo		530,1956
200	Cloruro de hidrocinaamoílo		552,2740
201	Cloruro de 3-metoxibenzoílo		554,2499
202	Hidrocloruro de cloruro de nicotinoílo		525,2355
203	Cloruro de 3-dimetilaminobenzoílo		567,2850
204	Cloruro de metanosulfonilo		498,1945
205	Cloruro de etanosulfonilo		512,2075
206	Cloruro de dimetilsulfamoílo		527,2189
207	Cloruro de 1-butanosulfonilo		540,2397

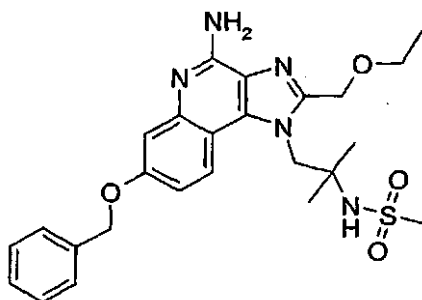
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
208	Cloruro de trifluorometanosulfonilo		552,1658
209	Cloruro de bencenosulfonilo		560,2106
210	Cloruro de 2-tiofensulfonilo		566,1672
211	Cloruro de 3-metilbencenosulfonilo		574,2250
212	Cloruro de α-toluenosulfonilo		574,2256
213	Cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo		578,2001
214	Cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo		578,2015
215	Isocianato de metilo		477,2389
216	Isocianato de etilo		491,2544

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
217	Isocianato de isopropilo		505,2675
218	Isotiocianato de isopropilo		521,2446
219	Isotiocianato de ciclopropilmetilo		533,2486
220	Isocianato de fenilo		539,2513
221	Isocianato de ciclohexilo		545,2973
222	Isocianato de <i>m</i> -tolilo		553,2718
223	Isotiocianato de 3-piridilo		556,2243
224	Cloruro de <i>N,N</i> -dimetilcarbamoilo		491,2545
225	Cloruro de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -feniltiocarbamoilo		569,2408



**Ejemplo 226**

*N*-{2-[4-Amino-7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida



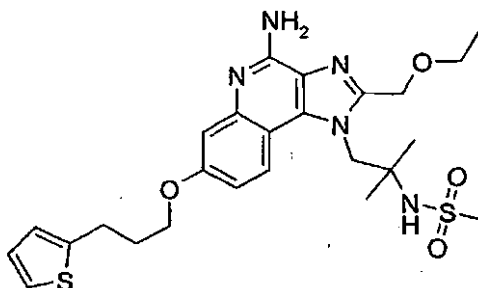
Se añadió mCPBA (11,2 g, 39,2 mmol) a una solución de  
 5 *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (preparada como se describe en las Partes A-D del Ejemplo 52, 17,2 g, 35,6 mmol) en diclorometano (350 ml). Se agitó la solución durante una noche y se añadió más mCPBA (aproximadamente 1-2 g). Transcurridos 20 minutos, se añadió hidróxido de amonio concentrado (150 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (8,20 g, 42,8 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días, luego se filtró. Se obtuvo un  
 10 sólido blanco que se suspendió en agua, se filtró y se secó para producir 11,7 g de *N*-{2-[4-amino-7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida. Se purificó una pequeña muestra, 500 mg, para producir 300 mg de *N*-{2-[4-amino-7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida analíticamente pura en forma de un sólido de color blanco, p.f. 264-266 °C.

15 EM (APCI) *m/z* 498 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S: C, 60,34; H, 6,28; N, 14,07. Encontrado: C, 60,10; H, 6,34; N, 13,98.

**Ejemplo 227**

*N*-{2-[4-Amino-2-(etoximetil)-7-(3-tien-2-ilpropoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida



20 Parte A

Se añadió bromuro de propargilo (1,30 g, 9,19 mmol) a una mezcla de  
*N*-[2-(4-amino-2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (2,5 g, 6,13 mmol) y carbonato de cesio (5,00 g, 12,3 mmol) en DMF. Se agitó la mezcla durante una noche y después se  
 25 vertió en agua (600 ml). Se agitó la mezcla durante una noche y se aisló un sólido pegajoso por filtración. Se disolvió el sólido en diclorometano y se secó la solución resultante sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con 0-30% de una solución de metanol/diclorometano 1:5 en diclorometano) para proporcionar 675 mg de *N*-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(prop-2-iniloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanquecino. Se recristalizó una pequeña porción en metanol para producir un sólido de  
 30 color blanquecino, p.f. 175,0-176,0 °C.

EM (APCI) *m/z* 446 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S•H<sub>2</sub>O: C, 54,41; H, 6,31; N, 15,11. Encontrado: C, 54,67; H, 6,57; N, 14,80.

Parte B

Se combinaron  
 35 *N*-{2-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(prop-2-iniloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida

(600 mg, 1,34 mmol), 2-yodotiofeno (565 mg, 2,69 mmol), trietilamina (0,50 ml, 3,5 mmol), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II) (19 mg, 0,03 mmol), yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmol) y DMF (10 ml), y se calentó a 60 °C durante una noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió la reacción en agua (200 ml) y se formó un precipitado fino. Tras agitar la mezcla durante 1 hora, se aisló el sólido por filtración. Se disolvió el sólido en diclorometano y metanol, y se pasó a través de un lecho de gel de sílice, que se aclaró con metanol al 20% en diclorometano. Se concentró el filtrado a presión reducida para producir aproximadamente 900 mg de *N*-(2-{4-amino-2-(etoximetil)-7-[(3-tien-2-ilprop-2-inil)oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}-1,1-dimetiletil)metanosulfonamida en forma de un semisólido de color pardo oscuro que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

#### Parte C

Se disolvió el material de la Parte B (aproximadamente 1,34 mmol) en etanol/metanol 1:1, y se añadió paladio al 10% sobre carbono (150 mg). Se hidrogenó la mezcla en un aparato Parr durante una noche a 50 psi (3,4 x 10<sup>5</sup> Pa). Se añadió lentamente más paladio al 10% sobre carbono (100 mg), y se hidrogenó la mezcla durante 4 horas más. Se filtró la mezcla a través de un agente filtrante CELITE y se concentró el filtrado. Se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre gel de sílice múltiples veces con diferentes sistemas disolventes (metanol/diclorometano o CMA/cloroformo) y se recristalizó múltiples veces en acetonitrilo y acetato de butilo para proporcionar 90 mg de *N*-(2-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(3-tien-2-ilpropoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)metanosulfonamida en forma de un sólido de color blanco que contenía algunas impurezas menores, p.f. 202,0-203,0 °C.

EM (APCI) *m/z* 532 (M + H)<sup>+</sup>;

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 56,48; H, 6,26; N, 13,17. Encontrado: C, 56,41; H, 6,46; N, 13,28.

#### 20 Ejemplos 228-235

##### Parte A

Se añadió hidróxido de amonio (1 l) a una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (20 ml, 150 mmol) en metanol (500 ml), y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más hidróxido de amonio (500 ml), y se agitó la reacción durante cuatro días más. Se retiró el metanol a presión reducida. Se añadió cloruro sódico sólido a la capa acuosa, que se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). Se secaron los extractos combinados sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 11,4 g de tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

##### Parte B

Se enfrió una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (11,4 g, 88,3 mmol) en THF (441 ml) hasta 0 °C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (10,0 g, 265 mmol) en seis porciones durante un periodo de diez minutos. Se purgó el matraz de reacción con nitrógeno entre las adiciones. Cuando dejó de burbujear la mezcla de reacción, se calentó a reflujo durante seis horas. Después, se enfrió la reacción hasta 0 °C y se añadió acetato de etilo gota a gota hasta que cesó el burbujeo. Luego se añadió metanol gota a gota hasta que cesó el burbujeo. Se añadieron secuencialmente agua (10 ml), hidróxido sódico acuoso al 15% (10 ml) y agua (30 ml). Se separó por decantación la fracción orgánica y se lavó el sólido gris restante con cloroformo. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilamina.

##### Parte C

Se puede usar el método descrito en la Parte E del Ejemplo 1 para tratar 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina con tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilamina para proporcionar (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amina. El mismo método se puede usar para tratar 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina con tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilamina para proporcionar (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amina.

##### Parte D

Se puede usar el método descrito en la Parte F del Ejemplo 1 para reducir (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amina o (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amina en 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)quinolin-3,4-diamina o 6-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)quinolin-3,4-diamina, respectivamente.

##### Parte E

Para el Ejemplos 228 y 230, se puede tratar 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)quinolin-3,4-diamina (Ejemplo 228) o 6-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)quinolina-3,4-diamina (Ejemplo 230) con cloruro de etoxiacetilo de acuerdo con el método descrito en la Parte C del Ejemplo 50 para proporcionar 7-benciloxi-2-etoximetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (Ejemplo 228) o 8-benciloxi-2-etoximetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (Ejemplo 230).

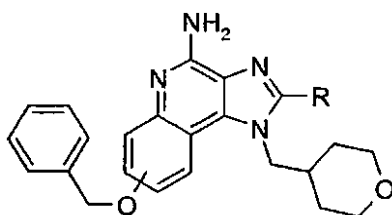
- 5 Para los ejemplos 229 y 231, se puede tratar 7-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)quinolin-3,4-diamina (Ejemplo 229) o 6-benciloxi-*N*<sup>4</sup>-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)quinolina-3,4-diamina (Ejemplo 231) con ortopropionato de trietilo de acuerdo con el método general descrito en la Parte G del Ejemplo 1 para proporcionar 7-benciloxi-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (Ejemplo 229) o 8-benciloxi-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (Ejemplo 231).

Parte F

Para oxidar y aminor los productos de la Parte E y proporcionar los compuestos mostrados en la siguiente tabla, se pueden usar los métodos descritos en las Partes H e I del Ejemplo 1.

- 10 La tabla indica el producto de la Parte E que se puede usar como material de partida para cada ejemplo, así como la estructura del producto.

**Ejemplos 228-231**

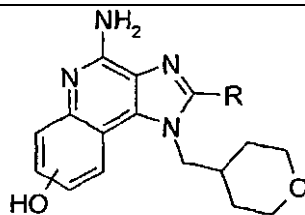


Ejemplo	Producto de la Parte E	Posición benciloxi	R
228	7-benciloxi-2-etoximetil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i> ]quinolina	7-benciloxi	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
229	7-benciloxi-2-etil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i> ]quinolina	7-benciloxi	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
230	8-benciloxi-2-etoximetil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i> ]quinolina	8-benciloxi	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
231	8-benciloxi-2-etil-1-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i> ]quinolina	8-benciloxi	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

Parte G

- 15 Para proporcionar los compuestos mostrados en la siguiente tabla, se puede usar el método descrito en el Ejemplo 5 para reducir los Ejemplos 228 a 231.

**Ejemplos 232-235**

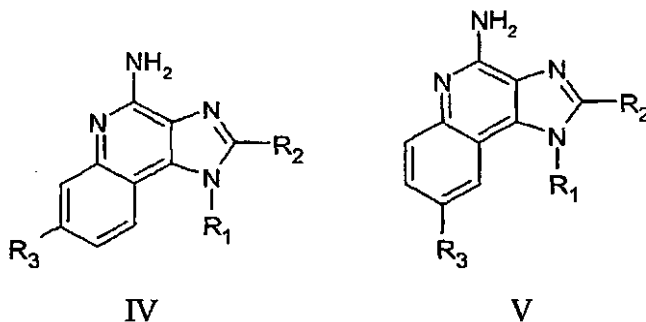


Ejemplo	Material de partida	Posición hidroxil	R
232	228	7-hidroxil	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
233	229	7-hidroxil	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
234	230	8-hidroxil	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
235	231	8-hidroxil	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

**Compuestos ejemplares**

Ciertos compuestos ejemplares, incluyendo algunos de los descritos anteriormente en los ejemplos, tienen la siguiente Fórmula (IV) o (V) y los siguientes sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, en los que cada línea de la tabla coincide con cada Fórmula IV o Fórmula V para representar una realización específica de la invención.

5



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2-hidroxi-2-metilpropilo	etilo	hidroxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	etilo	piridin-3-ilmetoxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	etilo	(4-clorobencil)oxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	etilo	(4-fluorobencil)oxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	etilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	propilo	hidroxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	propilo	piridin-3-ilmetoxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	propilo	(4-clorobencil)oxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	propilo	(4-fluorobencil)oxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	propilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	metoximetilo	hidroxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	metoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	metoximetilo	(4-clorobencil)oxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	metoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	metoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	(4-clorobencil)oxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	2-metoxietil	hidroxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	2-metoxietil	piridin-3-ilmetoxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	2-metoxietil	(4-clorobencil)oxi
2-hidroxi-2-metilpropilo	2-metoxietil	(4-fluorobencil)oxi

ES 2 406 730 T3

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2-hidroxi-2-metilpropilo	2-metoxietil	3-piridin-3-ilpropoxi
2-metilpropilo	etilo	hidroxi
2-metilpropilo	etilo	piridin-3-ilmetoxi
2-metilpropilo	etilo	(4-clorobencil)oxi
2-metilpropilo	etilo	(4-fluorobencil)oxi
2-metilpropilo	etilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-metilpropilo	propilo	hidroxi
2-metilpropilo	propilo	piridin-3-ilmetoxi
2-metilpropilo	propilo	(4-clorobencil)oxi
2-metilpropilo	propilo	(4-fluorobencil)oxi
2-metilpropilo	propilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-metilpropilo	metoximetilo	hidroxi
2-metilpropilo	metoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2-metilpropilo	metoximetilo	(4-clorobencil)oxi
2-metilpropilo	metoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2-metilpropilo	metoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-metilpropilo	etoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2-metilpropilo	etoximetilo	(4-clorobencil)oxi
2-metilpropilo	etoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2-metilpropilo	etoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-metilpropilo	2-metoxietil	hidroxi
2-metilpropilo	2-metoxietil	piridin-3-ilmetoxi
2-metilpropilo	2-metoxietil	(4-clorobencil)oxi
2-metilpropilo	2-metoxietil	(4-fluorobencil)oxi
2-metilpropilo	2-metoxietil	3 -piridin-3 -ilpropoxi
propilo	etilo	hidroxi
propilo	etilo	piridin-3-ilmetoxi
propilo	etilo	(4-clorobencil)oxi
propilo	etilo	(4-fluorobencil)oxi
propilo	etilo	3-piridin-3-ilpropoxi
propilo	propilo	hidroxi
propilo	propilo	piridin-3 -ilmetoxi
propilo	propilo	(4-clorobencil)oxi
propilo	propilo	(4-fluorobencil)oxi

ES 2 406 730 T3

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
propilo	propilo	3-piridin-3-ilpropoxi
propilo	metoximetilo	hidroxi
propilo	metoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
propilo	metoximetilo	(4-clorobencil)oxi
propilo	metoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
propilo	metoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
propilo	etoximetilo	hidroxi
propilo	etoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
propilo	etoximetilo	(4-clorobencil)oxi
propilo	etoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
propilo	etoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
propilo	2-metoxietil	hidroxi
propilo	2-metoxietil	piridin-3-ilmetoxi
propilo	2-metoxietil	(4-clorobencil)oxi
propilo	2-metoxietil	(4-fluorobencil)oxi
propilo	2-metoxietil	3-piridin-3-ilpropoxi
2,3-dihidroxi-propilo	etilo	hidroxi
2,3-dihidroxi-propilo	etilo	piridin-3-ilmetoxi
2,3-dihidroxi-propilo	etilo	(4-clorobencil)oxi
2,3-dihidroxi-propilo	etilo	(4-fluorobencil)oxi
2,3 -dihidroxi-propilo	etilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2,3-dihidroxi-propilo	propilo	hidroxi
2,3-dihidroxi-propilo	propilo	piridin-3-ilmetoxi
2,3-dihidroxi-propilo	propilo	(4-clorobencil)oxi
2,3-dihidroxi-propilo	propilo	(4-fluorobencil)oxi
2,3-dihidroxi-propilo	propilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2,3-dihidroxi-propilo	metoximetilo	hidroxi
2,3 -dihidroxi-propilo	metoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2,3-dihidroxi-propilo	metoximetilo	(4-clorobencil)oxi
2,3-dihidroxi-propilo	metoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2,3-dihidroxi-propilo	metoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2,3-dihidroxi-propilo	etoximetilo	hidroxi
2,3-dihidroxi-propilo	etoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2,3-dihidroxi-propilo	etoximetilo	(4-clorobencil)oxi

ES 2 406 730 T3

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2,3-dihidroxiopilo	etoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2,3-dihidroxiopilo	etoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2,3-dihidroxiopilo	2-metoxietilo	hidroxi
2,3 -dihidroxiopilo	2-metoxietilo	piridin-3-ilmetoxi
2,3-dihidroxiopilo	2-metoxietilo	(4-clorobencil)oxi
2,3-dihidroxiopilo	2-metoxietilo	(4-fluorobencil)oxi
2,3-dihidroxiopilo	2-metoxietilo	3 -piridin-3-ilpropoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	etilo	hidroxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	etilo	piridin-3-ilmetoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	etilo	(4-clorobencil)oxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	etilo	(4-fluorobencil)oxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	etilo	3 -piridin-3-ilpropoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	propilo	hidroxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	propilo	piridin-3-ilmetoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	propilo	(4-clorobencil)oxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	propilo	(4-fluorobencil)oxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	propilo	3-piridin-3-ilpropoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	metoximetilo	hidroxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	metoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	metoximetilo	(4-clorobencil)oxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	metoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	metoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	etoximetilo	hidroxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	etoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	etoximetilo	(4-clorobencil)oxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	etoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
4- [(metilsulfonil)amino]butilo	etoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	2-metoxietilo	hidroxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	2-metoxietilo	piridin-3 -ilmetoxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	2-metoxietilo	(4-clorobencil)oxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	2-metoxietilo	(4-fluorobencil)oxi
4-[(metilsulfonil)amino]butilo	2-metoxietilo	3 -piridin-3-ilpropoxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etilo	hidroxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etilo	piridin-3-ilmetoxi

ES 2 406 730 T3

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etilo	(4-clorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etilo	(4-fluorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	propilo	hidroxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	propilo	piridin-3-ilmetoxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	propilo	(4-clorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	propilo	(4-fluorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	propilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	metoximetilo	hidroxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	metoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	metoximetilo	(4-clorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	metoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	metoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etoximetilo	hidroxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etoximetilo	(4-clorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	etoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	2-metoxietilo	hidroxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	2-metoxietilo	piridin-3-ilmetoxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	2-metoxietilo	(4-clorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	2-metoxietilo	(4-fluorobencil)oxi
2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo	2-metoxietilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etilo	hidroxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etilo	piridin-3-ilmetoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etilo	(4-clorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etilo	(4-fluorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	propilo	hidroxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	propilo	piridin-3-ilmetoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	propilo	(4-clorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	propilo	(4-fluorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	propilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	metoximetilo	hidroxi



ES 2 406 730 T3

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	metoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	metoximetilo	(4-clorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	metoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	metoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etoximetilo	hidroxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etoximetilo	(4-clorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	etoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	2-metoxietilo	hidroxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	2-metoxietilo	piridin-3-ilmetoxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	2-metoxietilo	(4-clorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	2-metoxietilo	(4-fluorobencil)oxi
2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-2-metilpropilo	2-metoxietilo	3-piridin-3-ilpropoxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etilo	hidroxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etilo	piridin-3-ilmetoxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etilo	(4-clorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etilo	(4-fluorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etilo	3-piridin-3-ilpropoxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	propilo	hidroxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	propilo	piridin-3-ilmetoxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	propilo	(4-clorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	propilo	(4-fluorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	propilo	3-piridin-3-ilpropoxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	metoximetilo	hidroxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	metoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	metoximetilo	(4-clorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	metoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	metoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etoximetilo	hidroxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etoximetilo	piridin-3-ilmetoxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etoximetilo	(4-clorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etoximetilo	(4-fluorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	etoximetilo	3-piridin-3-ilpropoxi

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
4-(1, l-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	2-metoxietilo	hidroxi
4-(1, l-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	2-metoxietilo	piridin-3-ilmetoxi
4-(1, l-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	2-metoxietilo	(4-clorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	2-metoxietilo	(4-fluorobencil)oxi
4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo	2-metoxietilo	3-piridin-3-ilpropoxi

Se encontró que los compuestos de la invención inducían la biosíntesis de citocinas cuando se ensayaban usando el método descrito más adelante.

#### Inducción de citocinas en células humanas

- 5 Para evaluar la inducción de citocinas se usó un sistema humano *in vitro* de células sanguíneas. La actividad se basó en la medición del interferón ( $\alpha$ ) y del factor de necrosis tumoral ( $\alpha$ ) (IFN y TNF, respectivamente) secretados en los medios de cultivo como describen Testerman et al., en "Cytokine Induction by the Inununomodulators Imiquimod and S-27609", *Journal of Leukocyte Biology*, 58, 365-372 (septiembre, 1995).

#### Preparación de células sanguíneas para cultivo

- 10 Se recogió sangre completa de donantes humanos sanos por venipunción en tubos vacutainer con EDTA. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se separaron de la sangre completa por centrifugación en gradiente de densidad usando HISTOPAQUE-1077. La sangre se diluyó a una proporción de 1:1 con Solución Salina Tamponada con Fosfato de Dulbecco (DPBS) o Solución Salina Equilibrada de Hank (HBSS). La capa de PBMC se recogió y se lavó dos veces con DPBS o HBSS y se resuspendió a  $4 \times 10^6$  células/ml en RPMI completo. La suspensión de PBMC se añadió a placas estériles de cultivo tisular de fondo plano de 48 pocillos (Costar, Cambridge, MA o Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) que contenían el mismo volumen de medio completo RPMI que contenía el compuesto de ensayo.

#### Preparación del compuesto

- 20 Los compuestos se solubilizaron en dimetil sulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debe superar una concentración final del 1% para la adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se ensayaron generalmente a concentraciones que variaban de 30-0,014 micromolar ( $\mu$ M).

#### Incubación

- 25 La solución del compuesto de ensayo se añadió a 60  $\mu$ M al primer pocillo que contenía RPMI completo y en los pocillos se realizaron diluciones en serie con factor de dilución 3. La suspensión PBMC se añadió después a los pocillos al mismo volumen, llevando las concentraciones del compuesto de ensayo al intervalo deseado (30-0,014  $\mu$ M). La concentración final de la suspensión de PBMC es de  $2 \times 10^6$  células/ml. Las placas se taparon con tapas de plástico estériles, se mezclaron ligeramente y después se incubaron durante 18 a 24 horas a 37 °C en una atmósfera con dióxido de carbono al 5%.

#### Separación

- 30 Después de la incubación las placas se centrifugaron durante 10 minutos a 1000 rpm (aproximadamente 200 x g) a 4 °C. El sobrenadante del cultivo acelular se retiró con una pipeta estéril de polipropileno y se transfirió a tubos de polipropileno estériles. Las muestras se mantuvieron de -30 °C a -70 °C hasta el análisis. Las muestras se analizaron con respecto a interferón ( $\alpha$ ) por ensayo ELISA y con respecto al factor de necrosis tumoral ( $\alpha$ ) por ensayo ELISA o IGEN.

- 35 Análisis por ELISA de interferón ( $\alpha$ ) y factor ( $\alpha$ ) de necrosis tumoral

La concentración de interferón ( $\alpha$ ) se determinó por ELISA usando un kit Multi - Species Human de PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ. Los resultados se expresan en pg/ml.

- 40 La concentración del factor ( $\alpha$ ) de necrosis tumoral (TNF) se determinó usando kits de ELISA disponibles en Biosource International, Camarillo, CA. Como alternativa, la concentración del TNF puede determinarse por Inmunoensayo ORIGEN M-Series y leerse en un analizador IGEN M-8 de IGEN International, Gaithersburg, MD. El inmunoensayo utiliza un par de anticuerpos de captura y de detección del TNF humano de Biosource International, Camarillo, CA. Los resultados se expresan en pg/ml.

Determinados compuestos de la invención pueden inhibir la producción de TNF- $\alpha$  cuando se ensayan usando el método descrito más adelante.

#### Inhibición de citocinas en células de ratón

5 Para evaluar la capacidad de los compuestos para inhibir el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) tras la estimulación por lipopolisacárido (LPS), se usó la línea celular de macrófagos de ratón Raw 264.7

Ensayo de concentración sencillo:

#### Preparación de células sanguíneas para cultivo

10 Se recogieron células Raw (ATCC) mediante raspado suave y después se contaron. La suspensión celular se llevó a  $3 \times 10^5$  células/ml en RPMI con suero bovino fetal (FBS) al 10%. La suspensión celular (100  $\mu$ l) se añadió a placas estériles de cultivo tisular de fondo plano de 96 pocillos (Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ). La concentración final de las células es de  $3 \times 10^4$  células/pocillo. Las placas se incubaron durante 3 horas. Antes de la adición del compuesto de ensayo el medio se substituyó por medio RPMI incoloro con FBS al 3%.

#### Preparación del compuesto

15 Los compuestos se solubilizaron en dimetil sulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debe superar una concentración final del 1% para la adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se ensayaron a 5  $\mu$ M. El LPS (Lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) se diluyó con RPMI incoloro a la concentración CE<sub>70</sub> como se mide mediante un ensayo de respuesta a la dosis.

#### Incubación

20 A cada pocillo se añadió una solución de compuesto de ensayo (1  $\mu$ l). Las placas se mezclaron en un agitador de placa de microtitulación durante 1 minuto y después se colocaron en una incubadora. Veinte minutos después la solución de LPS (1  $\mu$ l, concentración CE<sub>70</sub> ~ 10 ng/ml) se añadió y las placas se mezclaron durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incubaron durante 18 a 24 horas a 37 °C en una atmósfera con dióxido de carbono al 5%.

#### Análisis de TNF- $\alpha$

25 Después de la incubación el sobrenadante se eliminó con una pipeta. La concentración de TNF- $\alpha$  se determinó por ELISA usando un kit de TNF- $\alpha$  de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA). Los resultados se expresan en pg/ml. La expresión de TNF- $\alpha$  después de estimulación solo con LPS se consideró como una respuesta al 100%.

Ensayo de respuesta a la dosis:

#### Preparación de células sanguíneas para cultivo

30 Se recogieron células Raw (ATCC) mediante raspado suave y después se contaron. La suspensión celular se llevó a  $4 \times 10^5$  células/ml en RPMI con FBS al 10%. La suspensión celular (250  $\mu$ l) se añadió a placas estériles de cultivo tisular de fondo plano de 48 pocillos (Costar, Cambridge, MA). La concentración final de las células es de  $1 \times 10^5$  células/pocillo. Las placas se incubaron durante 3 horas. Antes de la adición del compuesto de ensayo el medio se substituyó por medio RPMI incoloro con FBS al 3%.

#### Preparación del compuesto

35 Los compuestos se solubilizaron en dimetil sulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debe exceder una concentración final del 1% para la adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se ensayaron a 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 5 y 10  $\mu$ M. El LPS (Lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) se diluyó con RPMI incoloro a la concentración CE<sub>70</sub> como se mide mediante un ensayo de respuesta a la dosis.

#### Incubación

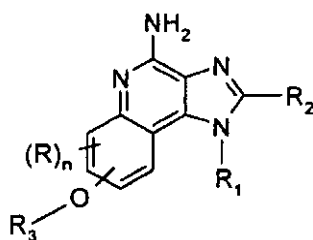
40 A cada pocillo se añadió una solución de compuesto de ensayo (200  $\mu$ l). Las placas se mezclaron en un agitador de placa de microtitulación durante 1 minuto y después se colocaron en una incubadora. Veinte minutos después la solución de LPS (200  $\mu$ l, concentración CE<sub>70</sub> ~ 10 ng/ml) se añadió y las placas se mezclaron durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incubaron durante 18 a 24 horas a 37 °C en una atmósfera con dióxido de carbono al 5%.

#### Análisis de TNF- $\alpha$

45 Después de la incubación el sobrenadante se eliminó con una pipeta. La concentración de TNF- $\alpha$  se determinó por ELISA usando un kit de TNF- $\alpha$  de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA). Los resultados se expresan en pg/ml. La expresión de TNF- $\alpha$  después de estimulación solo con LPS se consideró como una respuesta al 100%.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (II):



II

en la que:

5 R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- Z-Ar<sub>7</sub>,
- Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub>,
- Z-Ar'-X-Y-R<sub>4</sub>,
- Z-Ar'-R<sub>5</sub> y
- Z-Ar'-X-R<sub>5</sub>;

10

Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquenileno y alquinileno, en el que el alquileo, alquenileno y alquinileno están opcionalmente interrumpidos con -O-;

Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, pudiendo estar ambos sin sustituir o sustituidos con uno más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, metilendioxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterocicilalquilenilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

15

Ar' se selecciona entre el grupo que consiste en arileno y heteroarileno, pudiendo estar ambos sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterocicilalquilenilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

20

R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;

n es 0 o 1;

25 R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- R<sub>4</sub>,
- X-R<sub>4</sub>,
- X-Y-R<sub>4</sub>,
- X-Y-X-Y-R<sub>4</sub> y
- X-R<sub>5</sub>;

30

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- R<sub>4</sub>,
- X-R<sub>4</sub>,
- X-Y-R<sub>4</sub> y
- X-R<sub>5</sub>;

35

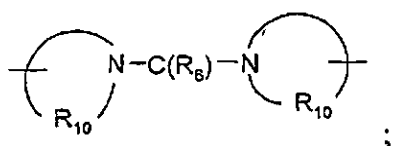
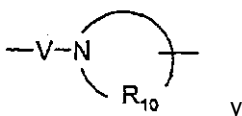
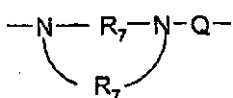
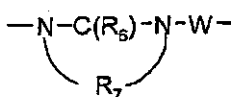
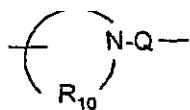
cada X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en el que los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos por arileno, heteroarileno o heterociclileno, o por uno o más grupos -O-;

cada Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- S(O)<sub>0,2</sub>-,
- S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-,
- C(R<sub>6</sub>)-,

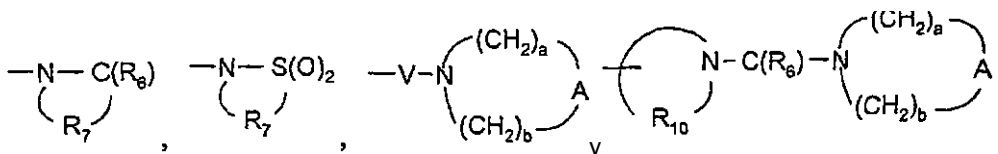
40

- 5
- C(R<sub>6</sub>)-O-
  - O-C(R<sub>6</sub>)-
  - O-C(O)-O-
  - N(R<sub>8</sub>)-Q-
  - C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-
  - O-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-
  - C(R<sub>6</sub>)-N(OR<sub>9</sub>)-



- 10 cada R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo, en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados
- 15 independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo;

cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



- 20 cada R<sub>6</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en =O y =S;

cada R<sub>7</sub> es independientemente alqueno C<sub>2-7</sub>;

cada R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilenilo y arilalquilenilo;

- 25 cada R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

cada R<sub>10</sub> es independientemente alqueno C<sub>3-8</sub>;

cada A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S(O)<sub>0-2</sub>-, -CH<sub>2</sub>- y -N(R<sub>4</sub>)-;

cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, -C(R<sub>6</sub>)-, -C(R<sub>6</sub>)-C(R<sub>6</sub>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)-W-, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sub>8</sub>)-, -C(R<sub>6</sub>)-O- y -C(R<sub>6</sub>)-N(OR<sub>9</sub>)-;

cada V se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -C(R<sub>6</sub>)-, -O-C(R<sub>6</sub>)-, -N(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>6</sub>)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

cada W se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-;

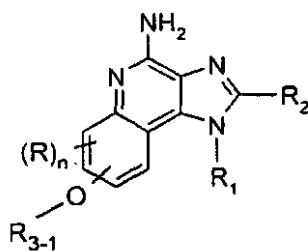
5 a y b son independientemente números enteros de 1 a 6, con la condición de que a + b sea ≤ 7; y -O-R<sub>3</sub> esté en la posición 7 u 8;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en -Z-Ar, -Z-Ar-X-Y-R<sub>4</sub> y -Z-Ar'-Y-R<sub>4</sub>.

10 3. El compuesto o la sal de la reivindicación 2, en el que X es alquileo C<sub>1-2</sub>; Y es -NH-S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)- o -C(O)O-; y R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (III):



III

en la que:

R<sub>3-1</sub> es -Z-Ar;

15 Z se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquilenilo y alquinileno, en el que el alquileo, alquilenilo y alquinileno están opcionalmente interrumpidos con -O-;

20 Ar se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, pudiendo estar ambos sin sustituir o pudiendo estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquileo, alcoxi, metilendioxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, carboxi, formilo, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, heterocicilalquilenilo, amino, alquilamino, y dialquilamino; -O-R<sub>3-1</sub> está en la posición 7 o 8; y R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n son como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5. El compuesto o la sal de la reivindicación 4, en el que Ar es fenilo o heteroarilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, nitro, ciano, carboxi, halógeno, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, trifluorometoxi y tienilo.

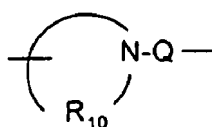
6. El compuesto o la sal de la reivindicación 5, en el que el heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en benzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo oxadiazolilo, pirazinilo, piridinilo, pirrolilo, tiazolilo y tienilo.

7. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Z es un enlace, alquileo o alquileo interrumpido con -O-.

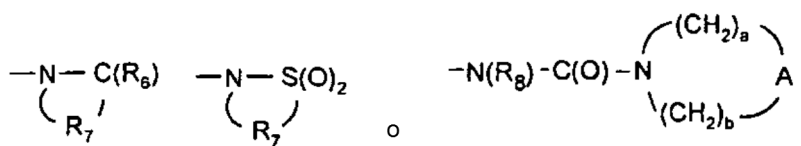
30 8. El compuesto o la sal de la reivindicación 7, en el que Z es alquileo C<sub>1-3</sub>.

9. El compuesto o la sal de la reivindicación 7, en el que Z es un enlace.

35 10. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilsulfonilalquilenilo, heterocicilalquilenilo, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, -X-Y-R<sub>4</sub> y -X-R<sub>5</sub>; en el que X es alquileo, Y es -N(R<sub>8</sub>)-C(O)-, -N(R<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sub>8</sub>)-C(R<sub>6</sub>)-N(R<sub>8</sub>)- o;

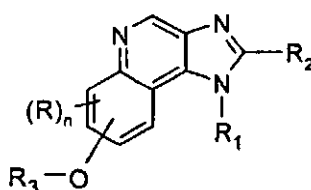


R<sub>4</sub> es alquilo, arilo, arilalquilenilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno o dialquilamino; y R<sub>5</sub> es



- 5 11. El compuesto o la sal de la reivindicación 10, en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-metilpropilo, propilo, 2,3-dihidroxi-2-propilo, 4-[(metilsulfonyl)amino]butilo, 2-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]propilo, 2-[(ciclohexilcarbonyl)amino]-2-metilpropilo, 4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

12. Un compuesto de fórmula (XI):



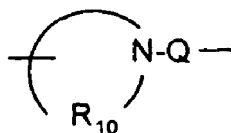
XI

10

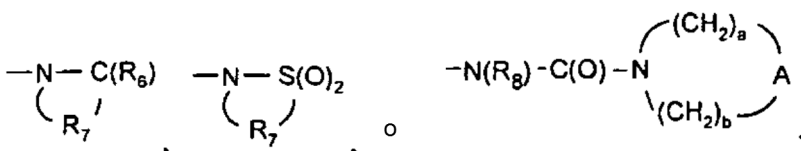
en la que: R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y n son como se definen en la reivindicación 1; y -O-R<sub>3</sub> está en la posición 7 o 8; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto o la sal de la reivindicación 12, en el que R<sub>3</sub> es bencilo.

- 15 14. El compuesto o la sal de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, hidroxialquilo, alquilsulfonylquilenilo, heterociclilalquilenilo, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, -X-Y-R<sub>4</sub> y -X-R<sub>5</sub>; en el que X es alquilenilo, Y es -N(R<sub>8</sub>)-C(O)-, -N(R<sub>8</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sub>8</sub>)-C(O)-N(R<sub>8</sub>)- o



- 20 R<sub>4</sub> es alquilo, arilo, arilalquilenilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en el grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halógeno o dialquilamino; y R<sub>5</sub> es



15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-(4-aminobutil)-8-benciloxi-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.