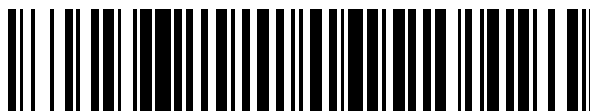


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 170**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2006 E 06836857 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1948173**

54 Título: **1H-Imidazoquinolinas sustituidas con hidroxilo y alcoxilo y métodos**

30 Prioridad:

04.11.2005 US 733952 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2013

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY
(100.0%)**

**3M Center P.O. Box 33427
Saint Paul, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**KSHIRSAGAR, TUSHAR A.;
HEPPNER, PHILIP D. y
LANGER, SCOTT E.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 429 170 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).

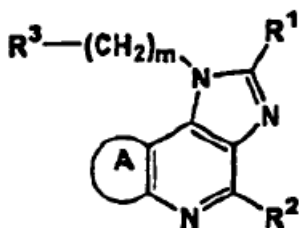
DESCRIPCIÓN

1H-Imidazoquinolinas sustituidas con hidroxilo y alcoxilo y métodos

ANTECEDENTES

5 Se ha encontrado que ciertos compuestos son útiles como modificadores de la respuesta inmunitaria (IRM), haciéndoles útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos. Sin embargo, continúa habiendo interés en y necesidad de compuestos que tengan la capacidad de modular la respuesta inmunitaria mediante la inducción de la biosíntesis de citocinas u otros medios.

El documento EP-A-1.104.764 describe un derivado de 1H-imidazopiridina representado por la siguiente fórmula general o una sal del mismo:



10

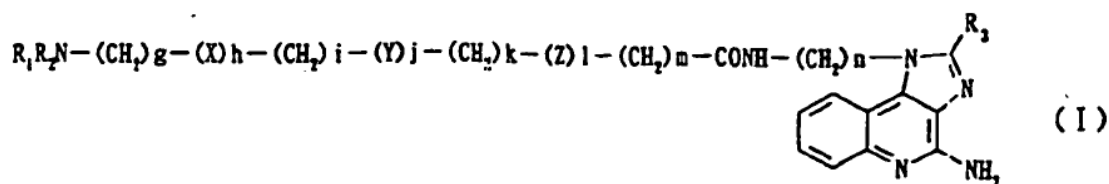
en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido, un grupo estirilo que puede estar sustituido o un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino que puede tener uno o dos sustituyentes, un grupo amino cíclico que puede estar sustituido o un grupo fenoxilo que puede estar sustituido; el anillo A representa un anillo homocíclico o heterocíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo, grupos alcoxilo o átomos de halógeno; R³ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno saturado que puede estar sustituido y m representa un entero de 0 a 3; a condición de que cuando R³ representa un grupo piperidino no sustituido, al menos uno de R¹ y R² no sea un átomo de hidrógeno.

15

20 Gerster J.F., *et al.*, informan en el *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society, 2005,48, páginas 3481-3491, sobre la síntesis y relaciones de estructura-actividad de 1H-imidazo[4,5-c]quinolinas que inducen la producción de interferón "Synthesis and structure - activity-relationships of 1H-imidazo[4,5-c]quinolines that induce interferon production".

20

El documento EP-A-0.894.797 describe un derivado de amida representado por la siguiente fórmula I y su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable:



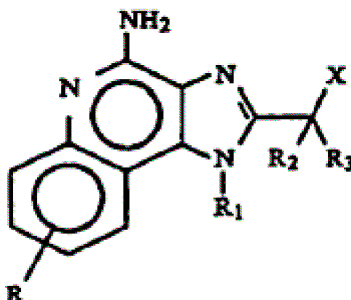
25

en la que R₁ y R₂ representan un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que pueden estar ramificados y pueden formar conjuntamente un anillo, o uno de ellos puede formar un anillo junto con cualquier átomo en X, Y o la cadena metileno, X e Y representan independientemente un átomo de oxígeno, S(O)_p, en la que p es un entero de 0 a 2, NR₄, CR₅=CR₆, CR₇R₈, o un grupo fenileno que puede estar sustituido, en los que R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de la lista dada a conocer de grupos; Z representa un anillo aromático o un anillo heterocíclico que puede estar sustituido; R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo fenilo, un grupo fenoxilo, un grupo benciloxilo, un grupo alcoxilo inferior, un grupo amino, un grupo amino sustituido con monoalquilo o dialquilo inferior, un grupo carboxilo o un grupo alcóxicarbonilo inferior; g, i y k representan independientemente un entero de 0 a 6; h, i y l representan independientemente 0 o 1; m representa un entero de 0 a 5 y n representa un entero de 2 a 12.

30

35

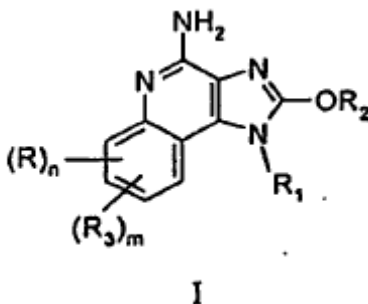
El documento US-B-5.389.640 describe un compuesto de fórmula



en la que R_1 se selecciona de hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxialquilo en el que el resto alcoxilo es de 1 a 4 átomos de carbono y el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; X se selecciona de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxialquilo en el que el resto alcoxilo es de 1 a 4 átomos de carbono y el resto alquilo es de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono e hidroxilo; y R se selecciona de hidrógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de cadena lineal o cadena ramificada, halógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de cadena lineal o cadena ramificada; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que ciertas 2-hidroxi-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas y 2-alcoxi-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas modulan la biosíntesis de citocinas. En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que son de la siguiente fórmula I:



15 en la que R, R_1 , R_2 , R_3 n y m son como se definen en la reivindicación 1, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos o sales de fórmula I son útiles como IRM debido a su capacidad de modular la biosíntesis de citocinas (por ejemplo, inducir la biosíntesis o producción de una o más citocinas) y modular de otro modo la respuesta inmunitaria cuando se administran a animales. En algunas realizaciones, los compuestos o sales de fórmula I pueden ser especialmente útiles como modificadores de la respuesta inmunitaria debido a su capacidad de inducir selectivamente interferón (α) (IFN- α), proporcionando así un beneficio frente a los compuestos que inducen también citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α) o que inducen citocinas proinflamatorias a mayores niveles. La capacidad de modular la biosíntesis de citocinas hace a los compuestos útiles en el tratamiento de una variedad de afecciones tales como enfermedades víricas y enfermedades neoplásicas que sean sensibles a dichos cambios en la respuesta inmunitaria.

En otro aspecto, la presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I.

En otro aspecto de particular importancia, la presente invención se refiere a compuestos y sales de fórmula I o a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I para uso para inducir la biosíntesis de citocina en células animales, inducir selectivamente IFN- α en células animales, tratar una enfermedad vírica en un animal y/o tratar una enfermedad neoplásica en un animal.

Se dan a conocer también en la presente memoria métodos de síntesis de los compuestos de fórmula I y compuestos intermedios útiles en la síntesis de estos compuestos.

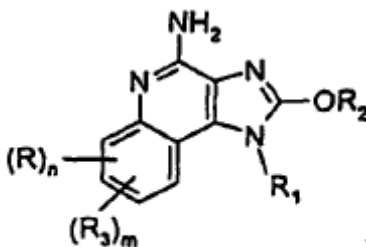
35 Como se usa en la presente memoria, "un", "una", "el/la", "al menos uno/a" y "uno/a o más" se usan intercambiabilmente.

Los términos “comprendiendo” y variaciones del mismo no tienen un significado limitante cuando estos términos aparecen en la descripción y reivindicaciones.

5 El sumario anterior de la presente invención no se pretende que describa cada realización dada a conocer o cada ejecución de la presente invención. La descripción siguiente ejemplifica más particularmente realizaciones ilustrativas. Se proporciona también orientación en la presente memoria mediante listas de ejemplos, que pueden usarse en diversas combinaciones. En cada caso, la lista enumerada sirve solo como grupo representativo y no debería interpretarse como una lista exclusiva.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de la siguiente fórmula I

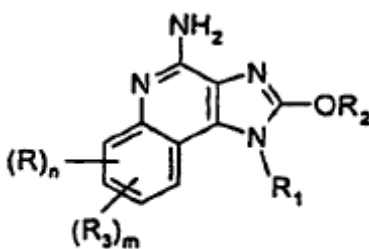


I

10

en la que R, R₁, R₂, R₃, n y m son como se definen a continuación; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula I:



I

15

en la que:

R₂ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilenilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alquilenilo C₂₋₄;

R se selecciona del grupo consistente en:

halógeno,

hidroxilo,

20

alquilo,

alquenilo,

halogenoalquilo,

alcoxilo,

alquiltio, y

25

-N(R₉)₂;

n es un entero de 0 a 4;

R₁ se selecciona del grupo consistente en:

- hidrógeno,
- CH(R₁₁)-Ar,
- CH(R₁₁)-Ar'-R₄,
- 5 -CH(R₁₁)-Ar'-Y-R₄,
- CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-Y-R₄,
- CH(R₁₁)-Ar'-R₅,
- CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-R₅,
- X₁-Het, y
- 10 -X₁-N(R₈)-Q-R₄;

Ar se selecciona del grupo consistente en arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alqueno, alcoxilo, metilendioxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino;

- 15 Ar' se selecciona del grupo consistente en arileno y heteroarileno, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alqueno, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino;

- 20 Het es heterociclilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

X₁ es alquileo C₁₋₆ que está opcionalmente interrumpido con uno o más grupos -O-;

R₁₁ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R₃ se selecciona del grupo consistente en:

- Z-R₄,
- 25 -Z-X-R₄,
- Z-X-Y-R₄,
- Z-X-Y-X-Y-R₄, y
- Z-X-R₅;

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

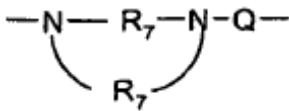
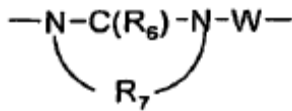
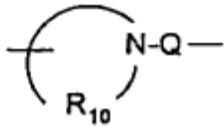
- 30 X se selecciona del grupo consistente en alquileo, alqueno, alquino, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en los que los grupos alquileo, alqueno y alquino pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con grupos arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y se selecciona del grupo consistente en:

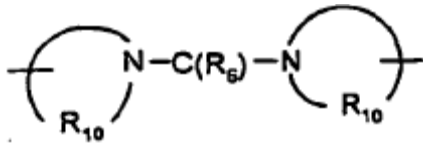
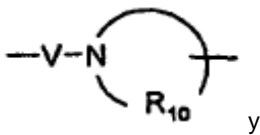
- O-,
- 35 -S(O)₀₋₂-,
- S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- C(R₆)-O-,
- O-C(R₆)-,
- 40 -O-C(O)-O-,
- N(R₈)-Q-,

- C(R₆)-N(R₈)-,
- O-C(R₆)-N(R₈)-,
- C(R₆)-N(OR₉)-,
- O-N(R₈)-Q-,
- O-N=C(R₄)-,
- C(=N-O-R₈)-,
- CH(-N(-O-R₈)- Q-R₄)-,

5



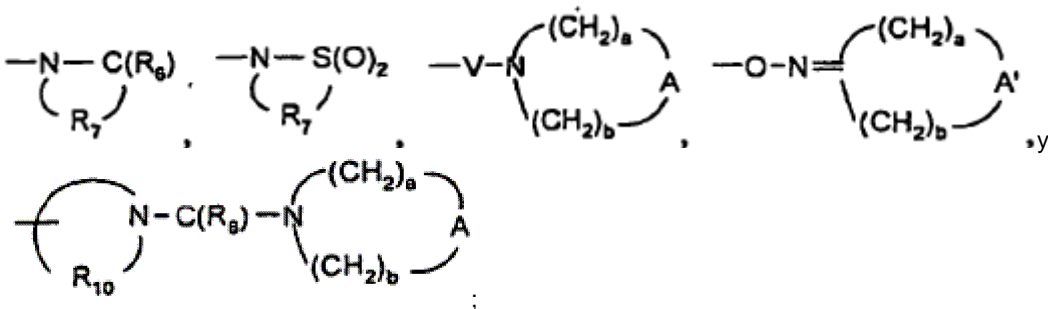
10



Z es un enlace u -O-;

15 R₄ se selecciona del grupo consistente en alquilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo, en los que los grupos alquilo, arilo y heteroarilo están cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo y halógeno;

R₅ se selecciona del grupo consistente en:



20 R₆ se selecciona del grupo consistente en =O y =S;

R₇ es alquilenos C₂₋₇;

R₈ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, hidroxialquilenilo C₁₋₁₀, alcoxi C_{1-C10}-alquilenilo C₁₋₁₀, arilalquilenilo C₁₋₁₀ y heterarilalquilenilo C₁₋₁₀;

R₉ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y alquilo;

R₁₀ es alqueno C₃₋₈;

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

A' se selecciona del grupo consistente en -O-, -S(O)₀₋₂-, -N(-Q-R₄)- y -CH₂-;

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

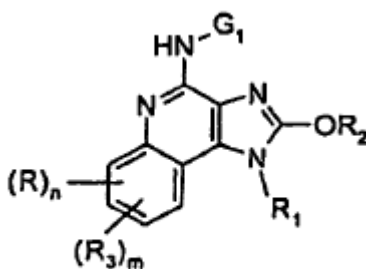
V se selecciona del grupo consistente en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-;

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se describe también en la presente memoria, pero no está comprendido por las reivindicaciones, un compuesto de la siguiente fórmula II, que es un profármaco:



II

15

en la que:

G₁ se selecciona del grupo consistente en:

-C(O)-R',

α-aminoacilo,

20

α-aminoacil-α-aminoacilo,

-C(O)-O-R',

-C(O)-N(R'')R',

-C(=NY')-R',

-CH(OH)-C(O)-OY',

25

-CH(O-alquil C₁₋₄)Y₀,

-CH₂Y₁ y

-CH(CH₃)Y₁;

30

R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo consistente en alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo, arilalquilenilo C₁₋₄, heteroarilalquilenilo C₁₋₄, halogenoalquilenilo C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, -O-C(O)-CH₃-C(O)-O-CH₃, -C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)-NH₂, -NH₂ y -S(O)₂-NH₂, con la condición de que R'' pueda ser también hidrógeno;

α-aminoacilo es un grupo α-aminoacilo derivado de un aminoácido seleccionado del grupo consistente en D- y L-aminoácidos racémicos;

Y' se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y bencilo;

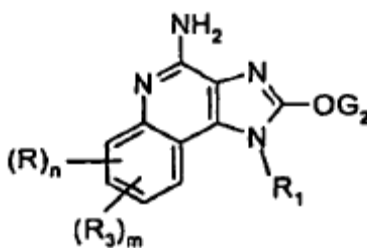
Y₀ se selecciona del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, carboxialquilenilo C₁₋₆, aminoalquilenilo C₁₋₄, mono-*N*-alquil C₁₋₆-aminoalquilenilo C₁₋₄ y di-*N,N*-alquil C₁₋₆-aminoalquilenilo C₁₋₄;

5 Y₁ se selecciona del grupo consistente en mono-*N*-alquil C₁₋₆-amino, di-*N,N*-alquil C₁₋₆-amino, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y 4-alquil C₁₋₄-piperazin-1-ilo; y

R₁, R₂, R₃, R, m y n son como se definen anteriormente en la fórmula I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se describe también en la presente memoria, pero no está comprendido en las reivindicaciones, un compuesto de la siguiente fórmula III, que es un profármaco:



III

10

en la que:

G₂ se selecciona del grupo consistente en:

-X₂-C(O)-R',

α-aminoacilo,

15

α-aminoacil-α-aminoacilo,

-X₂-C(O)-O-R',

-C(O)-N(R'')R', y

-S(O)₂-R';

20

X₂ se selecciona del grupo consistente en un enlace, -CH₂-O-; -CH(CH₃)-O-; -C(CH₃)₂-O-; y, en el caso de -X₂-C(O)-O-R', -CH₂-NH-;

25

R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo consistente en alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, arilalquilenilo C₁₋₄, heteroarilalquilenilo C₁₋₄, halogenoalquilenilo C₁₋₄, halogenoalcoxilo C₁₋₄, -O-C(O)-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)NH₂, -NH₂ y -S(O)₂-NH₂, con la condición de que R'' pueda ser también hidrógeno;

α-aminoacilo es un grupo α-aminoacilo derivado de un aminoácido seleccionado del grupo consistente en D- y L-aminoácidos; y

R₁, R₃, R, m y n se definen como anteriormente en la fórmula I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Para cualquiera de los compuestos presentados en la presente memoria, puede combinarse cada una de las siguientes variables (por ejemplo, R₁, R₂, G₁, G₂, R₄, R₁₁, X, X₁, Y, Y₁, A, Q y demás) de cualquiera de estas realizaciones con una cualquiera o más de las demás variables de cualquiera de sus realizaciones y asociadas a una cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria, como se entenderá por un especialista en la materia. Cada una de las combinaciones de variables resultantes es una realización de la presente descripción.

35

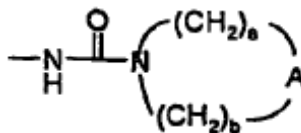
Para ciertas realizaciones, por ejemplo de fórmula II, G₁ se selecciona del grupo consistente en -C(O)-R', α-aminoacilo, α-aminoacil-α-aminoacilo, -C(O)-O-R', -C(O)-N(R'')R', -C(=NY')-R', -CH(OH)-C(O)-OY', -CH(O-alquil₁₋₄)Y₀, -CH₂Y₁ y -CH(CH₃)Y₁. Para ciertas de estas realizaciones, R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo consistente en alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano,

- carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, arilalquilenilo C₁₋₄, heteroarilalquilenilo C₁₋₄, halogenoalquilenilo C₁₋₄, halogenoalcoxilo C₁₋₄, -O-C(O)-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)-NH₂, -NH₂ y -S(O)₂-NH₂, con la condición de que R" pueda ser también hidrógeno;
- 5 α-aminoacilo es un grupo α-aminoacilo derivado de un aminoácido seleccionado del grupo consistente en D- y L-aminoácidos racémicos;
- Y' se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y bencilo;
- Y₀ se selecciona del grupo consistente en alquilo C₁₋₆, carboxialquilenilo C₁₋₆, aminoalquilenilo C₁₋₄, mono-N-alquil C₁₋₆-aminoalquilenilo C₁₋₄ y di-N,N-alquil C₁₋₆-aminoalquilenilo C₁₋₄; e
- 10 Y₁ se selecciona del grupo consistente en mono-N-alquil C₁₋₆-amino, di-N,N-alquil C₁₋₆-amino, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y 4-alquil C₁₋₄-piperazin-1-ilo.
- Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula II, G₁ se selecciona del grupo consistente en -C(O)-R', α-aminoacilo y -C(O)-O-R'.
- 15 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula II, G₁ se selecciona del grupo consistente en -C(O)-R', α-aminoacilo C₂₋₁₁ y -C(O)-O-R'. α-Aminoacilo C₂₋₁₁ incluye α-aminoácidos que contienen un total de al menos 2 átomos de carbono y un total de hasta 11 átomos de carbono, y puede incluir también uno o más heteroátomos seleccionados del grupo consistente en O, S y N.
- 20 Para ciertas realizaciones, por ejemplo de fórmula III, G₂ se selecciona del grupo consistente en -X₂-C(O)-R', α-aminoacilo, α-aminoacil-α-aminoacilo, -X₂-C(O)-O-R', -C(O)-N(R'')R' y -S(O)₂-R'. Para ciertas de estas realizaciones, X₂ se selecciona del grupo consistente en un enlace; -CH₂-O-; -CH(CH₃)-O-; -C(CH₃)₂-O-; y, en el caso de -X₂-C(O)-O-R', -CH₂-NH-;
- 25 R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo consistente en alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, arilalquilenilo C₁₋₄, heteroarilalquilenilo C₁₋₄, halogenoalquilenilo C₁₋₄, halogenoalcoxilo C₁₋₄, -O-C(O)-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)-NH₂, -NH₂ y -S(O)₂-NH₂, con la condición de que R'' pueda ser también hidrógeno; y
- α-aminoacilo es un grupo α-aminoacilo derivado de un aminoácido seleccionado del grupo consistente en D- y L-aminoácidos racémicos.
- 30 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen un grupo α-aminoacilo, α-aminoacilo es un grupo α-aminoacilo derivado de un aminoácido de origen natural seleccionado del grupo consistente en D- y L-aminoácidos racémicos.
- Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores que incluyen un grupo α-aminoacilo, α-aminoacilo es un grupo α-aminoacilo derivado de un aminoácido encontrado en proteínas, en el que el aminoácido se selecciona del grupo consistente en D- y L-aminoácidos.
- 35 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula III, G₂ se selecciona del grupo consistente en α-aminoalcanoilo C₂₋₅, alcanoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbamoilo.
- Para ciertas realizaciones, el grupo R₂ de fórmula II se reemplaza por G₂, en el que G₂ se define como en una cualquiera de las realizaciones anteriores que contienen G₂.
- 40 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, R₁ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, -CH(R₁₁)-Ar, -CH(R₁₁)-Ar'-R₄, -CH(R₁₁)-Ar'-Y-R₄, -CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-Y-R₄, -CH(R₁₁)-Ar'-R₅, -CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-R₅, -X₁-Het y -X₁-N(R₈)-Q-R₄.
- 45 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II, o III, R₁ es -CH(R₁₁)-Ar. Para ciertas de estas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo consistente en bencilo, 1-feniletilo, y piridinilmetilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo y halógeno. Para ciertas de estas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo consistente en bencilo, 4-metoxibencilo, 1-feniletilo y piridin-3-ilmetilo.
- Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II, o III, R₁ es -CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-Y-R₄, excepto cuando R₁ es -CH(R₁₁)-Ar. Para ciertas de estas realizaciones, cada R₁₁ es hidrógeno, Ar' es fenileno;
- Y en -CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-Y-R₄ es -NHQ-
- 50 en la que Q se selecciona del grupo consistente en -C(O)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-, S(O)₂-N(R₈)-, -C(O)-O- y -C(O)-S-; y

R_4 en $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{Y}-R_4$ se selecciona del grupo consistente en alquilo, arilo, heteroarilo y arilalquilenilo,

en los que alquilo, arilo y heteroarilo están cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo y halógeno.

- 5 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, R_1 es $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{R}_5$, excepto cuando R_1 es $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}$ o $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{Y}-R_4$. Para ciertas de estas realizaciones, cada R_{11} es hidrógeno;



Ar' es fenileno y R_5 en $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{R}_5$ es

en la que A se selecciona del grupo consistente en $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ y $-\text{N}(\text{alquil})-$, y a y b son cada uno independientemente 1, 2 o 3.

- 10 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, R_1 es $-\text{X}_1-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-R_4$, excepto cuando R_1 es $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}$, $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{Y}-R_4$ o $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{R}_5$. Para ciertas de estas realizaciones, X_1 es alquilenilo C_{1-4} ; R_8 en $-\text{X}_1-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-R_4$ es hidrógeno; Q en $-\text{X}_1-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-R_4$ se selecciona del grupo consistente en $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{N}(\text{R}_8)-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_8)-$; y R_4 en $-\text{X}_1-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-R_4$ se selecciona del grupo consistente en alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y arilalquilenilo, en los que alquilo, arilo y heteroarilo están cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo y halógeno. Como alternativa, para ciertas de estas realizaciones, X_1 es alquilenilo C_{1-4} ; R_8 en $-\text{X}_1-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-R_4$ es alquilo C_{1-10} o hidroxialquilenilo C_{1-10} ; Q en $-\text{X}_1-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-R_4$ es un enlace y R_4 en $-\text{X}_1-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-R_4$ se selecciona del grupo consistente en alquilo, arilo y arilalquilenilo, en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alcoxilo.

- 20 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, R_1 es $-\text{X}_1-\text{Het}$, excepto cuando R_1 es $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}$, $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{Y}-R_4$, $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{R}_5$ o $-\text{X}_1-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-R_4$. Para ciertas de estas realizaciones, Het se selecciona del grupo consistente en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo y dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo e hidroxilo.

- 25 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, en las que R_1 puede ser $-\text{X}_1-\text{Het}$, R_1 es tetrahidropiranimetilo. Para ciertas de estas realizaciones, R_1 es tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetilo.

Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I o II, R_2 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilenilo C_{2-4} y alcoxi C_{1-4} -alquilenilo C_{2-4} .

Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I o II, R_2 es hidrógeno.

- 30 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I o II, R_2 es etilo o propilo, excepto cuando R_2 es hidrógeno.

Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I o II, R_2 es etilo o propilo y R_1 es hidrógeno, excepto cuando R_2 es hidrógeno o cuando R_1 es $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}$, $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{Y}-R_4$, $-\text{CH}(R_{11})-\text{Ar}'-\text{CH}(R_{11})-\text{R}_5$, $-\text{X}_1-\text{N}(\text{R}_8)-\text{Q}-R_4$ o $-\text{X}_1-\text{Het}$.

- 35 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, R_3 se selecciona del grupo consistente en $-\text{Z}-R_4$, $-\text{Z}-\text{X}-R_4$, $-\text{Z}-\text{X}-\text{Y}-R_4$, $-\text{Z}-\text{X}-\text{Y}-\text{X}-\text{Y}-R_4$ y $-\text{Z}-\text{X}-R_5$.

Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, R_3 es piridin-3-ilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroximetilfenilo o benciloxilo.

Para ciertas de estas realizaciones, n es 0.

- 40 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, R_3 está en la posición 7. Para ciertas de estas realizaciones, n es 0.

Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, R se selecciona del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, alquilo, alquilenilo, halogenoalquilo, alcoxilo, alquiltio y $-\text{N}(\text{R}_9)-$.

- 45 Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, R es hidroxilo. Para ciertas de estas realizaciones, n es 1. Para ciertas de estas realizaciones, m es 0.

Para ciertas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmula I, II o III, m y n son ambos 0, excepto cuando esta definición de m y n está excluida.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo consistente en 4-amino-1-bencil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol, 4-amino-1-(1-feniletíl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol, 4-amino-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol y 4-amino-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

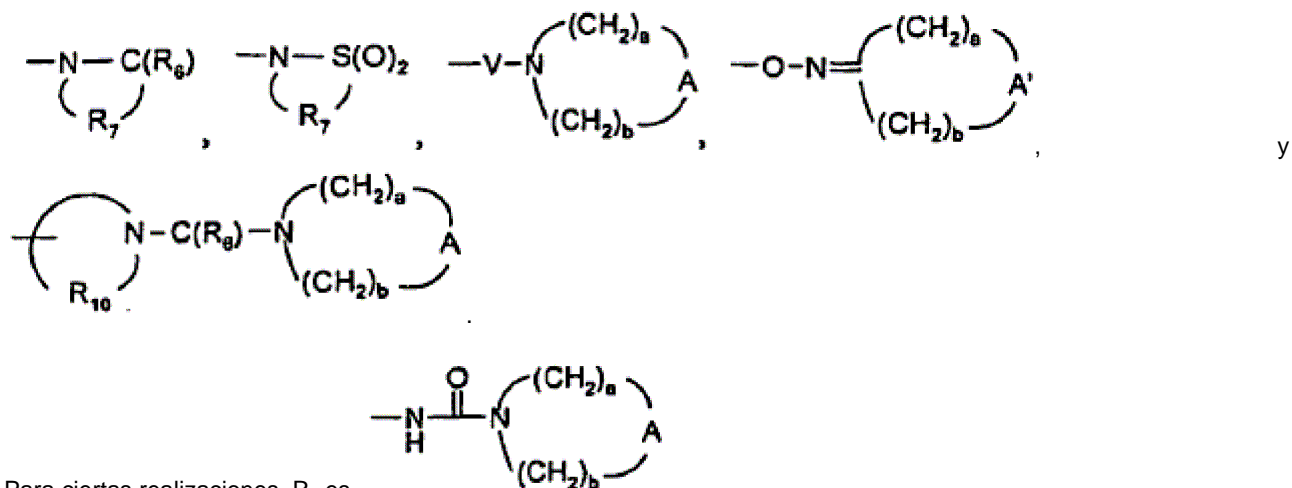
- 5 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto 4-amino-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para ciertas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo consistente en alquilo, arilo, heteroarilo y arilalquilenilo, en los que alquilo, arilo y heteroarilo están cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo y halógeno.

- 10 Para ciertas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo consistente en alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y arilalquilenilo, en los que alquilo, arilo y heteroarilo están cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo y halógeno.

- 15 Para ciertas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo consistente en alquilo, arilo y arilalquilenilo, en los que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alcoxilo.

Para ciertas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo consistente en:



Para ciertas realizaciones, R₅ es

- 20 Para ciertas realizaciones, R₆ se selecciona del grupo consistente en =O y =S.

Para ciertas realizaciones, R₆ es =O.

Para ciertas realizaciones, R₆ es =S.

Para ciertas realizaciones, R₇ es alquilenilo C₂₋₇.

Para ciertas realizaciones, R₇ es alquilenilo C₂₋₄.

- 25 Para ciertas realizaciones, R₇ es etileno.

Para ciertas realizaciones, R₈ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilenilo C₂₋₁₀, hidroxialquilenilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀-alquilenilo C₁₋₁₀, arilalquilenilo C₁₋₁₀ y heteroarilalquilenilo C₁₋₁₀.

Para ciertas realizaciones, R₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ o hidroxialquilenilo C₁₋₁₀.

Para ciertas realizaciones, R₈ es alquilo C₁₋₁₀ o hidroxialquilenilo C₁₋₁₀.

- 30 Para ciertas realizaciones, R₈ es hidrógeno.

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

Para ciertas realizaciones, R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈.

Para ciertas realizaciones, R₁₀ es pentileno.

Para ciertas realizaciones, R₁₁ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y alquilo C₁₋₃.

Para ciertas realizaciones, R₁₁ es metilo.

Para ciertas realizaciones, R₁₁ es hidrógeno.

5 Para ciertas realizaciones, R' se selecciona del grupo consistente en alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, arilalquilenilo C₁₋₄, heteroarilalquilenilo C₁₋₄, halogenoalquilenilo C₁₋₄, halogenoalcoxilo C₁₋₄, -O-C(O)-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)-NH₂, -NH₂ y -S(O)₂-NH₂.

10 Para ciertas realizaciones, R" se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, arilalquilenilo C₁₋₄, heteroarilalquilenilo C₁₋₄, halogenoalquilenilo C₁₋₄, halogenoalcoxilo C₁₋₄, -O-C(O)-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)-NH₂, -NH₂ y -S(O)₂-NH₂.

Para ciertas realizaciones, A se selecciona del grupo consistente en -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂- y -N(-Q-R₄)-

Para ciertas realizaciones, A se selecciona del grupo consistente en -CH₂-, -O- y -N(alquil)-.

15 Para ciertas realizaciones, A es -O-.

Para ciertas realizaciones, A' se selecciona del grupo consistente en -O-, -S(O)₀₋₂-, -N(-Q-R₄)- y -CH₂-.

20 Para ciertas realizaciones, Ar se selecciona del grupo consistente en arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alquilenilo, alcoxilo, metilendioxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino.

Para ciertas realizaciones, Ar es fenilo.

Para ciertas realizaciones, Ar es piridinilo.

25 Para ciertas realizaciones, Ar' se selecciona del grupo consistente en arileno y heteroarileno, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alquilenilo, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino.

Para ciertas realizaciones, Ar' es fenileno.

30 Para ciertas realizaciones, Het es heterociclilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo.

Para ciertas realizaciones, Het es heterociclilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo.

35 Para ciertas realizaciones, Het se selecciona del grupo consistente en piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo y dihidroisquinolin-(1*H*)-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo e hidroxilo.

Para ciertas realizaciones, Het es tetrahidropiranilo.

Para ciertas realizaciones, Het es tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo.

40 Para ciertas realizaciones, Q se selecciona del grupo consistente en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-S- y -C(R₆)-N(OR₉)-

Para ciertas realizaciones, Q se selecciona del grupo consistente en -C(O)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(O)-O- y -C(O)-S-.

Para ciertas realizaciones, Q es -C(O)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)- y -S(O)₂-N(R₈)-.

Para ciertas realizaciones, Q es -C(R₆)-.

45 Para ciertas realizaciones, Q es un enlace.

Para ciertas realizaciones, V se selecciona del grupo consistente en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-.

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

Para ciertas realizaciones, W se selecciona del grupo consistente en un enlace, $-C(O)-$ y $-S(O)_2-$.

Para ciertas realizaciones, W es un enlace.

5 Para ciertas realizaciones, X se selecciona del grupo consistente en alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en los que los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados por grupos arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos $-O-$.

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

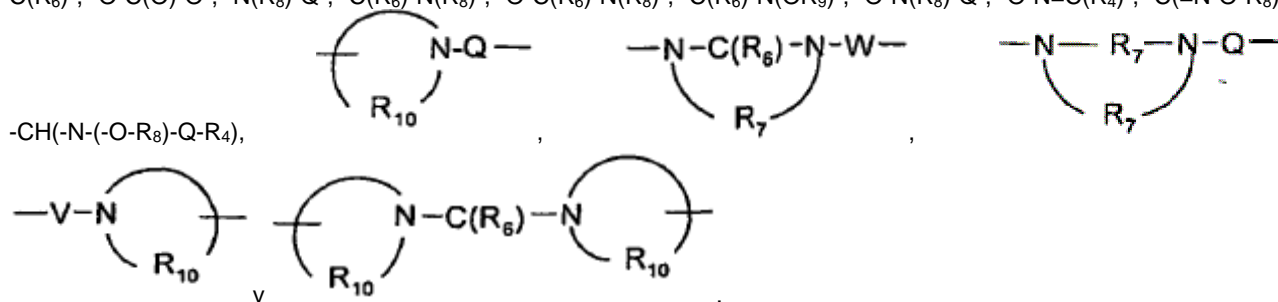
Para ciertas realizaciones, X es metileno.

10 Para ciertas realizaciones, X_1 es alquileo C_{1-6} que está opcionalmente interrumpido con uno o más grupos $-O-$.

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

Para ciertas realizaciones, X_2 se selecciona del grupo consistente en un enlace, $-CH_2-O-$; $-CH(CH_3)-O-$; $-C(CH_3)_2-O-$; y, en el caso de $-X_2-C(O)-O-R'$, $-CH_2-NH-$.

15 Para ciertas realizaciones, Y se selecciona del grupo consistente en $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-O-C(R_6)-$, $-O-C(O)-O-$, $-N(R_8)-Q-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, $-O-C(R_6)-N(R_8)-$, $-C(R_6)-N(OR_9)-$, $-O-N(R_8)-Q-$, $-O-N=C(R_4)-$, $-C(=N-O-R_8)-$,



Para ciertas realizaciones, Y es $-N(R_8)-Q-$.

20 Para ciertas realizaciones, Y se selecciona del grupo consistente en $-N(R_8)-C(O)-$, $-N(R_8)-S(O)_2-$, $-N(R_8)-C(R_6)-N(R_8)-$, $-N(R_8)-S(O)_2-N(R_8)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-O-$ y $-N(R_8)-C(R_6)-S-$.

Para ciertas realizaciones, Y es $-NHQ-$.

Para ciertas realizaciones, Y se selecciona del grupo consistente en $-N(H)-C(O)-$, $-N(H)-S(O)_2-$, $-N(H)-C(R_6)-N(R_8)-$, $-N(H)-S(O)_2-N(R_8)-$, $-N(H)-C(O)-O-$ y $-N(H)-C(O)-S-$.

25 Para ciertas realizaciones, Y_1 se selecciona del grupo consistente en mono-*N*-alquil C_{1-6} -amino, di-*N,N*-dialquil C_{1-6} -amino, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y 4-alquil C_{1-4} -piperazin-1-ilo.

Para ciertas realizaciones, Y_0 se selecciona del grupo consistente en alquilo C_{1-6} , carboxialquilenilo C_{1-6} , aminoalquilenilo C_{1-4} , mono-*N*-alquil C_{1-6} -aminoalquilenilo C_{1-4} y di-*N,N*-alquil C_{1-6} -aminoalquilenilo C_{1-4} .

Para ciertas realizaciones, Y' se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-6} y bencilo.

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

30 Para ciertas realizaciones, Z es un enlace.

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

Para ciertas realizaciones, a y b son independientemente enteros de 1 a 6 con la condición de que $a + b$ sea ≤ 7 . Para ciertas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1, 2 o 3. Para ciertas realizaciones, a y b son cada uno 2.

Para ciertas realizaciones, m es 0 o 1; con la condición de que cuando m es 1, entonces n sea 0 o 1.

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

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

Para ciertas realizaciones, m es 0.

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

Para ciertas realizaciones, n es 1.

Para ciertas realizaciones, n es 0.

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

- 5 Para ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Se describe también en la presente memoria un método de inducción de la biosíntesis de citocina en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, o de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, al animal. Para ciertas de estas realizaciones, la citocina se selecciona del grupo consistente en IFN- α , TNF- α , IL-6, IL-10 e IL-12. Para ciertas de estas realizaciones, la citocina es IFN- α o TNF- α . Para ciertas de estas realizaciones, la citocina es IFN- α .

15 Se describe también en la presente memoria un método de inducción selectiva de la biosíntesis de IFN- α en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores de fórmulas I, II y III, o de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, al animal.

20 Se describe también en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad vírica en un animal que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, o de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, al animal.

25 Se describe también en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad vírica en un animal que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, o de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, al animal; e inducir selectivamente la biosíntesis de IFN- α en el animal.

30 Se describe también en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, o de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, al animal.

35 Se describe también en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, o de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II y III, al animal; e inducir selectivamente la biosíntesis de IFN- α en el animal,

40 Como se usa en la presente memoria, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y el prefijo "alc" son inclusivos tanto de grupos de cadena lineal y ramificada como de grupos cíclicos, por ejemplo cicloalquilo y cicloalquenilo. A menos que se especifique otra cosa, estos grupos contienen de 1 a 20 átomos de carbono, conteniendo los grupos alquenilo de 2 a 20 átomos de carbono y conteniendo los grupos alquinilo de 2 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, estos grupos tienen un total de hasta 10 átomos de carbono, hasta 8 átomos de carbono, hasta 6 átomos de carbono o hasta 4 átomos de carbono. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos y tienen preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, adamantilo y bornilo sustituido y no sustituido, norbornilo y norbornenilo.

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

50 El término "halogenoalquilo" es inclusivo de grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, incluyendo grupos perfluorados. Esto es también cierto para otros grupos que incluyen el prefijo "halogeno-". Son ejemplos de grupos halogenoalquilo adecuados clorometilo, trifluorometilo y similares.

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

A menos que se indique otra cosa, el término "heteroátomo" hace referencia a los átomos de O, S o N.

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

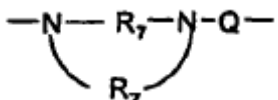
15 El término "heterociclilo" incluye anillos no aromáticos o sistemas de anillo que contienen al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, O, S, N) e incluye todos los derivados totalmente saturados y parcialmente insaturados de los grupos heteroarilo anteriormente mencionados. En algunas realizaciones, el término "heterociclilo" incluye un anillo o sistema de anillo que contiene de 2 a 12 átomos de carbono, de 1 a 3 anillos, de 1 a 4 heteroátomos y O, S y N como heteroátomos. Los grupos heterociclilo ejemplares incluyen pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidropiranilo; quinuclidinilo, homopiperidinilo (azepanilo), 1,4-oxazepanilo, homopiperazinilo (diazepanilo), 1,3-dioxolanilo, aziridinilo, azetidino, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo, 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo y similares.

20 El término "heterociclilo" incluyen sistemas de anillo heterocíclicos bicíclicos y tricíclicos. Dichos sistemas de anillo incluyen anillos fusionados y/o de puente y espiroanillos. Los anillos fusionados pueden incluir, además de un anillo saturado o parcialmente saturado, un anillo aromático, por ejemplo un anillo de benceno. Los espiroanillos incluyen dos anillos unidos por un espiroátomo y tres anillos unidos por dos espiroátomos.

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

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" están sustituidos, respectivamente. 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, se afirme explícitamente o no. Por



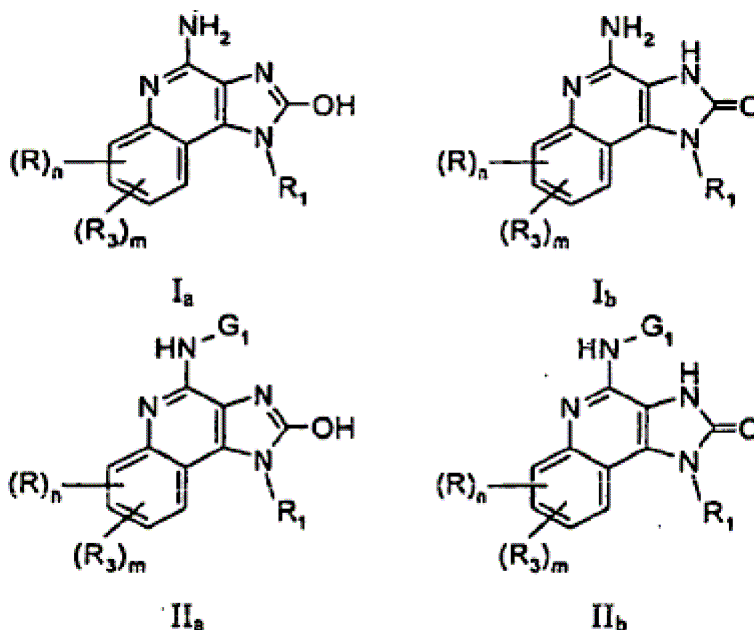
ejemplo, para la fórmula $\text{—N—R}_7\text{—N—Q—}$, se selecciona independientemente cada grupo R_7 . En otro ejemplo, cuando está presente más de un grupo Y, cada grupo Y se selecciona independientemente. En un ejemplo adicional, cuando está presente más de un grupo $\text{—N(R}_8\text{)—Q—R}_4$ (por ejemplo, está presente más de un grupo —Y—R_4 y ambos contienen un grupo $\text{—N(R}_8\text{)—Q—}$), cada grupo R_8 se selecciona independientemente, cada grupo Q se selecciona independientemente y cada grupo R_4 se selecciona independientemente.

40 La invención es inclusiva de los compuestos de fórmula I descritos en la presente memoria en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluyendo isómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros), sales, solvatos, polimorfos, profármacos y similares. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la invención incluye específicamente cada uno de los enantiómeros del compuesto así como mezclas racémicas de los enantiómeros. Debería entenderse que el término "compuesto" incluye cualquiera o todas dichas formas, afirmadas explícitamente o no (aunque, a veces, se afirman explícitamente las "sales").

45 El término "profármaco" significa un compuesto que puede transformarse *in vivo* proporcionando un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria en cualquiera de las formas de sal, solvatada, polimórfica o isomérica descritas anteriormente. El profármaco mismo puede ser un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria en cualquiera de las formas de sal, solvatada, polimórfica o isomérica descritas anteriormente. La transformación puede ocurrir mediante diversos mecanismos, tales como mediante una biotransformación química (por ejemplo, solvólisis o hidrólisis, por ejemplo en la sangre) o enzimática. Se proporciona una discusión del uso de profármacos en T. Higuchi y W. Stella., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

55 Los compuestos (incluyendo intermedios) de la presente invención y los otros compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas dichas formas están englobadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" hace referencia a isómeros estructurales de diferentes energías, que son intercambiables mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como las isomerizaciones

ceto-enol e imina-enamina. Cuando los compuestos de la presente invención y los otros compuestos descritos en la presente memoria tienen un átomo de hidrógeno como grupo R_2 , puede ocurrir la migración de protón entre el átomo de oxígeno en la posición 2 y la posición 3. Por ejemplo, las siguientes fórmulas IIa y IIb son formas tautoméricas entre sí:



5 Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención y los otros compuestos descritos en la presente memoria pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en el campo químico, particularmente a la vista de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los especialistas en la materia (por ejemplo, preparados mediante métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", v. 1-19, Wiley, Nueva York, (1967-1999 ed.); Alan R. Katritzky, Otto Meth-Cohn. Charles W. Rees, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations", v. 16, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, (1995); Barry M. Trost y Ian Fleming, "Comprehensive Organic Synthesis", v. 1-8, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, (1991); o "Beilsteins Handbuch der organischen Chemie", 4ª ed. Ed. Springer-Verlag, Berlín, Alemania, incluyendo suplementos (también disponible por la base de datos en línea Beilstein)).

Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados a continuación proporcionan las rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de EJEMPLOS siguiente. Los especialistas en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan y discuten materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas de reacción a continuación, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos, proporcionando una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la vista de esta divulgación usando métodos convencionales bien conocidos por los especialistas en la materia.

En la preparación de los compuestos de la invención, a veces puede ser necesario proteger una funcionalidad particular mientras reaccionan otros grupos funcionales en un intermedio. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional particular y de las condiciones de la etapa de reacción. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Foc). Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen grupos acetilo y sililo tales como el grupo *tert*-butildimetilsililo. Para una descripción genérica de los grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York, EE.UU., 1991.

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

Los compuestos de la invención pueden prepararse según el Esquema de reacción I, en el que R , R_1 , R_2 y n son como se definen anteriormente. En la etapa (1) del Esquema de reacción I, se hace reaccionar una 2,4-dicloro-3-nitroquinolina

de fórmula V con una amina de fórmula R_1-NH_2 . La reacción puede llevarse a cabo convenientemente añadiendo la amina a una disolución de un compuesto de fórmula V en presencia de una base tal como trietilamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo o *N,N*-dimetilformamida (DMF) y puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, a temperatura subambiente tal como a 0°C o a temperatura elevada tal como la temperatura de reflujo del disolvente. Son conocidas muchas 2,4-dicloro-3-nitropiridinas de fórmula V o pueden prepararse mediante métodos conocidos; véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.988.815 (Andre *et al.*) y 6.518.265 (Kato *et al.*). Por ejemplo, se preparan fácilmente clorando 3-nitroquinolin-2,4-dioles con un agente clorante tal como oxiclورو de fósforo (III); los 3-nitroquinolin-2,4-dioles están comercialmente disponibles o pueden prepararse a partir de anilinas sustituidas según los métodos descritos en Kohler *et al.*, *Chem. Ber.* 60, p. 1108 (1927); Buckle *et al.*, *J. Med. Chem.*, 18, pág. 726-732 (1975) y Kappe *et al.*, *J. Heterocyclic Chem.* 25, p. 857, (1988).

Están comercialmente disponibles numerosas aminas de fórmula R_1-NH_2 ; otras pueden prepararse mediante métodos conocidos. Por ejemplo, están comercialmente disponibles una variedad de arilalquilenilaminas sustituidas y no sustituidas y (aminometil)piridinas isoméricas. Se ha reseñado la síntesis de hidrocloreuro de tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetilamina, que puede usarse para preparar compuestos de fórmula VI en la que R_1 es un grupo tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetilo, véase la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0147543 (Hays *et al.*), Ejemplos 477-480.

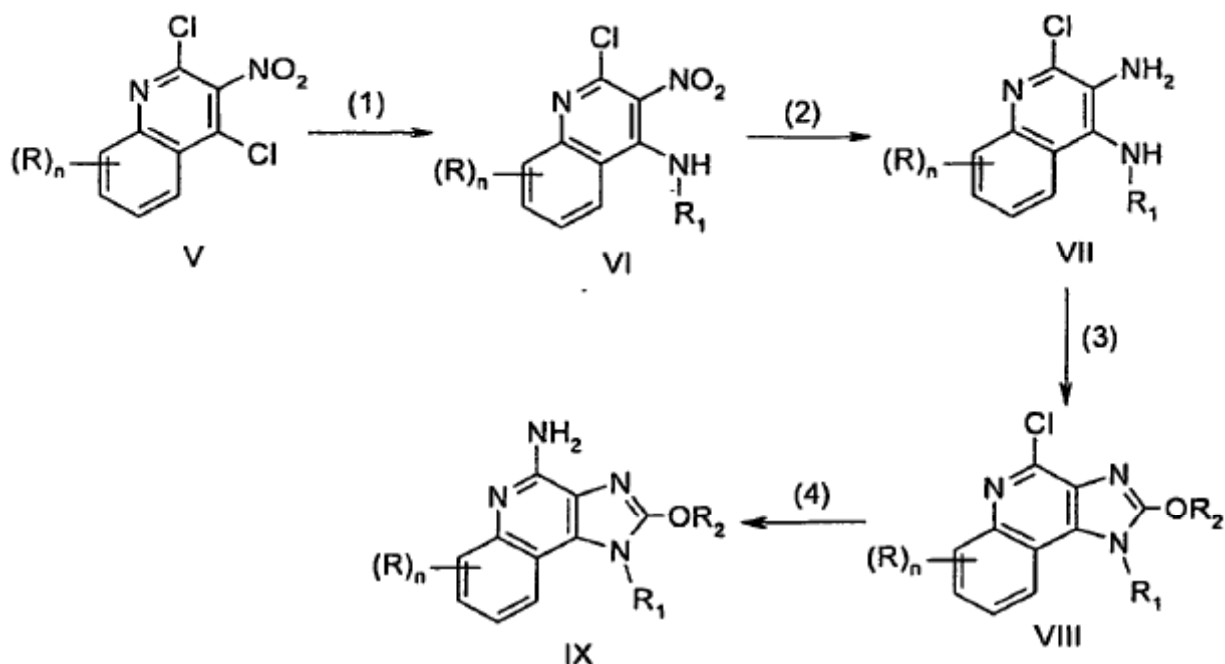
Pueden usarse otras aminas primarias en la etapa (1) del Esquema de reacción I para proporcionar, después de transformaciones sintéticas posteriores, compuestos de fórmula VI en la que R_1 es como se define anteriormente. Por ejemplo, puede usarse *tert*-butilamina en la etapa (1) para proporcionar un compuesto o sal de fórmula VI con un grupo *tert*-butilo en la posición R_1 , que puede convertirse en un compuesto de fórmula VI en la que R_1 es hidrógeno calentando el compuesto sustituido con *tert*-butilo con ácido clorhídrico en un disolvente adecuado tal como metanol a temperatura elevada tal como 75°C. En otro ejemplo, puede usarse un aminoalcohol en la etapa (1) para proporcionar un compuesto de fórmula VI con un grupo hidroxialquilo en la posición R_1 . El grupo hidroxilo puede estar opcionalmente protegido para etapas posteriores del Esquema de reacción I y desprotegerse entonces y convertirse en un grupo cloro usando métodos de cloración convencionales. Puede tratarse un compuesto de fórmula VI o IX con un grupo cloroalquilo en posición R_1 con una amina secundaria cíclica, proporcionando un compuesto en que R_1 es $-X_1$ -Het. Están comercialmente disponibles muchas aminas secundarias cíclicas, tales como pirrolidinas, piperidinas, morfolin y piperazinas no sustituidas o sustituidas; otras pueden prepararse usando métodos convencionales. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente añadiendo una amina secundaria cíclica a un compuesto sustituido con cloroalquilo en un disolvente adecuado tal como DMF. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de una base tal como carbonato de potasio a una temperatura elevada tal como 65°C. En otro ejemplo, un compuesto de fórmula VI en la que R_1 es $-X_1-NH-Boc$, en que Boc es *tert*-butoxicarbonilo, puede convertirse en un compuesto de fórmula VI en la que R_1 es $-X_1-N(R_3)-Q-R_4$ usando uno de los métodos del Esquema de reacción IV siguiente.

En la etapa (2) del Esquema de reacción I, se reduce un compuesto de fórmula VI proporcionando una 2-cloroquinolin-3,4-diamina de fórmula VII. La reacción puede llevarse a cabo mediante hidrogenación heterogénea usando platino sobre carbono como catalizador de hidrogenación heterogénea. La hidrogenación puede llevarse a cabo convenientemente en un matraz Parr en un disolvente adecuado tal como tolueno, metanol, acetonitrilo o acetato de etilo. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. La reducción puede llevarse a cabo usando métodos alternativos como los descritos en la patente de EE.UU. nº 5.395.937 (Nikolaides *et al.*). Varias 2-cloroquinolin-3,4-diaminas de fórmulas VII son compuestos conocidos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.988.815 (Andre *et al.*), 5.268.376 (Gerster), 5.756.747 (Gerster), 6.069.149 (Nanba *et al.*), 6.518.265 (Kato *et al.*), 6.683.088 (Crooks *et al.*) y 6.664.260 (Charles *et al.*).

En la etapa (3) del Esquema de reacción I, se cicla una 2-cloroquinolin-3,4-diamina de fórmula VII, proporcionando un 4-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol o una 2-alcóxi-4-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de fórmula VIII. Para preparar un compuesto de fórmula VIII en la que R_2 sea hidrógeno, la ciclación puede llevarse a cabo convenientemente combinando una 2-cloroquinolin-3,4-diamina de fórmula VII con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF), *tert*-butilmetiléter, diclorometano o DMF. Opcionalmente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como piridina. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o, preferiblemente, a temperatura elevada tal como la temperatura de reflujo del disolvente. Como alternativa, para preparar un compuesto en que R_2 sea alquilo C_{1-4} o alcóxi C_{1-4} -alquilenilo C_{2-4} , la ciclación puede llevarse a cabo convenientemente combinando una 2-cloroquinolin-3,4-diamina de fórmula VII con un ortocarbonato, por ejemplo ortocarbonato de tetraetilo, en un disolvente adecuado tal como ácido acético. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada tal como de 30 a 50°C.

En la etapa (4) del Esquema de reacción I, se amina un compuesto de fórmula VIII, proporcionando una 2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina o 2-alcóxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de fórmula IX, un subgénero de la fórmula 1. La reacción se lleva a cabo convenientemente añadiendo una disolución de amoniaco en un disolvente adecuado tal como metanol a un compuesto de fórmula VIII y calentando la reacción a una temperatura elevada tal como de 135 a 175°C, preferiblemente de 150 a 170°C.

Esquema de reacción I



Para algunas realizaciones, pueden prepararse los compuestos de la invención según el Esquema de reacción II, en el que R, R₁ y n son como se definen anteriormente y R_{2a} se selecciona del grupo consistente en alquilo C₁₋₄, hidroxialquilenilo C₂₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alquilenilo C₂₋₄. En la etapa (I) del Esquema de reacción I, se cicla una quinolin-3,4-diamina de fórmula X, proporcionando una 1,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-tiona de fórmula XI. La reacción puede llevarse a cabo usando 1,1'-tiocarbonildiimidazol en lugar de 1,1'-carbonildiimidazol en las condiciones descritas en la etapa (3) del Esquema de reacción I. Son conocidas varias quinolin-3,4-diaminas de fórmula X o pueden prepararse según métodos conocidos; véanse por ejemplo las patentes de EE.UU. n.º 4.689.338 (Gerster), 5.268.376 (Gerster), 5.389.640 (Gerster *et al.*), 6.331.539 (Crooks *et al.*), 6.451.810 (Coleman *et al.*), 6.541.485 (Crooks *et al.*), 6.660.747 (Crooks *et al.*), 6.683.088 (Crooks *et al.*), 6.656.938 (Crooks *et al.*) y la publicación de patente de EE.UU. n.º US 2004/0147543 (Hays *et al.*).

En la etapa (2) del Esquema de reacción II, se metila una 1,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-tiona de fórmula XI, proporcionando una 2-(metiltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de fórmula XII. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente combinando un compuesto de fórmula XI con yodometano en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, tal como etanol/agua, en presencia de una base tal como hidróxido de amonio o metóxido de sodio. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

En la etapa (3) del Esquema de reacción II, se oxida una 2-(metiltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de fórmula XII a un 5*N*-óxido de 2-(metilsulfonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de fórmula XIII usando un agente oxidante convencional capaz de formar *N*-óxidos y sulfonas. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente combinando al menos tres equivalentes de ácido 3-cloroperoxibenzoico con una disolución de un compuesto de fórmula XII en un disolvente tal como cloroformo o diclorometano.

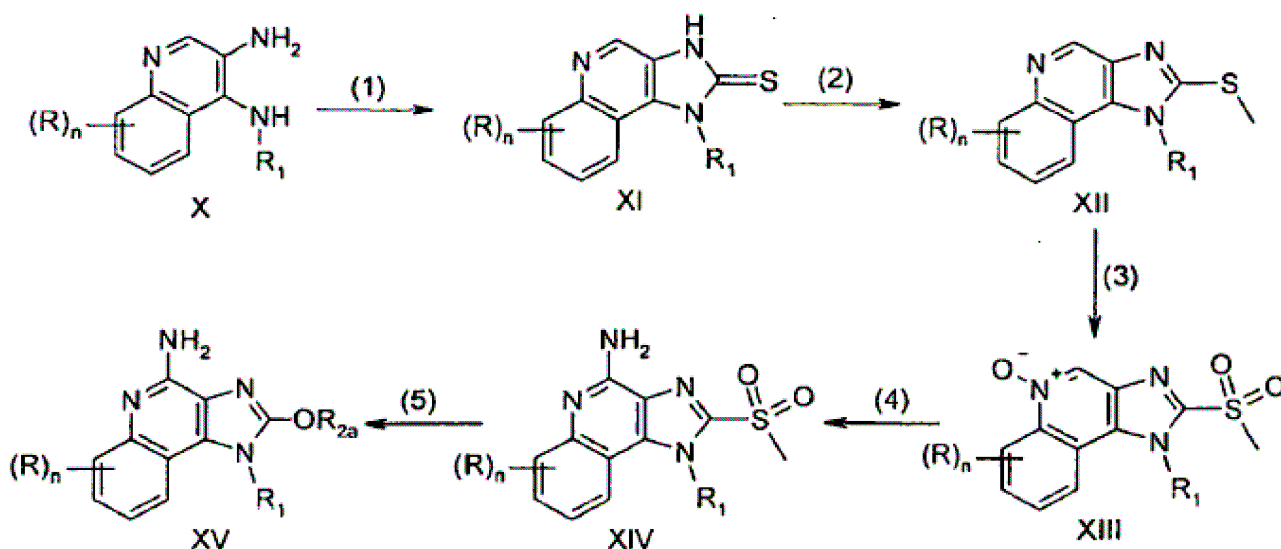
En la etapa (4) del Esquema de reacción II, se amina una 5*N*-óxido de 2-(metilsulfonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de fórmula XIII, proporcionando una 2-(metilsulfonyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de fórmula XIV. La etapa (4) puede llevarse a cabo mediante la activación de un *N*-óxido de fórmula XII mediante conversión en un éster y haciendo reaccionar entonces el éster con un agente aminante. Los agentes activantes adecuados incluyen cloruros de alquilsulfonylo o arilsulfonylo tales como cloruro de bencenosulfonylo, cloruro de metanosulfonylo o cloruro de p-toluenosulfonylo. Los agentes aminantes adecuados incluyen amonio 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 añadiendo hidróxido de amonio a una disolución del *N*-óxido de fórmula XII en un disolvente adecuado tal como diclorometano o cloroformo y añadiendo entonces cloruro de p-toluenosulfonylo. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

Las etapas (3) y (4) del Esquema de reacción II pueden llevarse a cabo en forma de un procedimiento en un recipiente añadiendo ácido 3-cloroperoxibenzoico a una disolución de un compuesto de fórmula XII en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo y añadiendo entonces hidróxido de amonio y cloruro de p-toluenosulfonylo sin aislar el compuesto de *N*-óxido de fórmula XIII.

En la etapa (5) del Esquema de reacción II, se desplaza el grupo metilsulfonilo de una 2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de fórmula XIV con un alcóxido de fórmula -O-alquilo C₁₋₄ o -O-alquilen C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄. Algunos alcóxidos de estas fórmulas están comercialmente disponibles, por ejemplo, como sales de metal alcalino. Otros alcóxidos de estas fórmulas pueden prepararse fácilmente mediante métodos conocidos. La reacción puede llevarse a cabo combinando un alcóxido con una 2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de fórmula XIV a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como metanol.

Un compuesto de fórmula IX o XV en la que R₂ o R_{2a} es alcoxi C₁₋₄-alquilenilo C₂₋₄, preparado mediante los métodos descritos en el Esquema de reacción I o II, puede convertirse en un compuesto en el que R₂ o R_{2a} sea hidroxialquilenilo C₂₋₄ usando métodos de desalquilación convencionales. Por ejemplo, la desmetilación puede llevarse a cabo tratando un compuesto de fórmula IX o XV en la que R₂ o R_{2a} es alcoxi C₁₋₄-alquilenilo C₂₋₄ con tribromuro de boro en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura subambiente tal como -78°C.

Esquema de reacción II



Para algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden prepararse según el Esquema de reacción III, en el que R, R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente, n es 0 o 1 y D es -Br, -I, -OCH₃ u -OS(O)₂CF₃. Los compuestos de fórmula XVI están disponibles a partir de métodos descritos en el Esquema de reacción I o II partiendo de compuestos de fórmula V o X en que uno de los grupos R es -Br, -I u -OCH₃. Un compuesto de fórmula XVI en que D es -OCH₃ puede convertirse en dos etapas en un compuesto de fórmula XVI en que D es -OS(O)₂CF₃. En la parte (i), se desmetila el grupo metoxilo, proporcionando un compuesto hidroxisustituido. La desmetilación de un compuesto metoxisustituido puede llevarse a cabo con tribromuro de boro como se describe anteriormente en el Esquema de reacción II. Como alternativa, la desmetilación puede llevarse a cabo calentando el compuesto metoxisustituido con cloruro de piridinio anhidro a una temperatura elevada, tal como 210°C. El grupo hidroxilo resultante se convierte en un grupo trifluorometanosulfonato (triflato) mediante reacción con cloruro de trifluorometanosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico o *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida), típicamente en presencia de una base tal como trietilamina. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, THF, DMF, *N*-metil-2-pirrolidinona (NMP) o piridina. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o temperatura elevada, tal como la temperatura de reflujo del disolvente.

Cuando D es -Br, -I u -OS(O)₂CF₃, una 2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina o 2-alcoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de fórmula XVI puede experimentar reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio conocidas tales como acoplamiento de Suzuki y reacción de Heck. Por ejemplo, un compuesto de fórmula XVI experimenta acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico de fórmula R₃-B(OH)₂, un anhídrido del mismo o un éster de ácido borónico de fórmula R₃-B(O-alquilo)₂; en la que R₃ es -R_{4b}, -X_a-R₄, -X_b-Y-R₄ o -X_b-R₅; en que X_a es alquilenilo, X_b es arileno, heteroarileno o alquilenilo interrumpido o terminado con arileno o heteroarileno; R_{4b} es arilo o heteroarilo en que los grupos arilo o heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos como se define en R₄ anteriormente; y R₄, R₅ e Y son como se definen anteriormente, proporcionando un compuesto de fórmula XVII, un subgénero de la fórmula I. Están comercialmente disponibles numerosos ácidos borónicos de fórmula R₃-B(OH)₂, anhídridos de los mismos y ésteres de ácido borónico de fórmula R₃-B(O-alquilo)₂; otros pueden prepararse fácilmente usando métodos sintéticos conocidos.

La reacción de Heck puede usarse también en el Esquema de reacción III, proporcionando compuestos de fórmula XVII en la que R₃ es -X_a-R_{4b} y -X_a-Y-R₄. La reacción de Heck se lleva a cabo acoplado un compuesto de fórmula XVI con un compuesto de fórmula H₂C=C(H)-R_{4b} o H₂C=C(H)-Y-R₄. Varios de estos compuestos vinilsustituidos están comercialmente disponibles, otros pueden prepararse mediante métodos conocidos. El acoplamiento de Suzuki y la

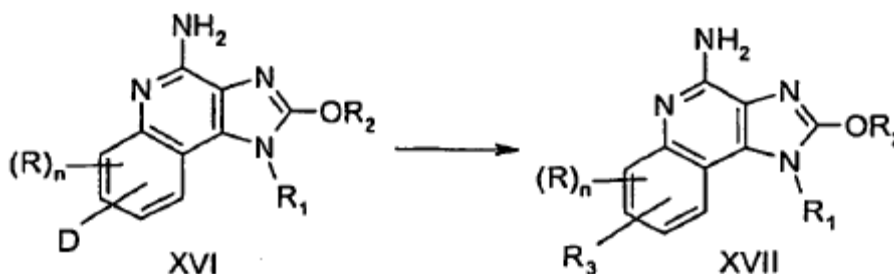
reacción de Heck pueden llevarse a cabo según cualquiera de los métodos descritos en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0147543 (Hays *et al.*).

5 Los compuestos de fórmula XVII, en la que R₃ es -X_c-R₄, X_c es alquínico y R₄ es como se define anteriormente, pueden prepararse también mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio tales como acoplamiento de Stille o acoplamiento de Sonogashira. Estas reacciones se llevan a cabo acoplando un compuesto de fórmula XVI con un compuesto de fórmula (alquil)₃Sn-C≡C-R₄, (alquil)₃Si-C≡C-R₄ o H-C≡C-R₄.

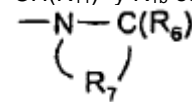
10 Los compuestos de fórmula XVI preparados como se describe anteriormente mediante reacciones de acoplamiento mediadas por paladio, en los que R₃ es -X_a-R₄, -X_a-Y-R₄, -X_{b2}-Y-R₄, -X_{b2}-R₅ o -X_c-R₄, en que X_{b2} es alquénico interrumpido o terminado con arileno o heteroarileno y X_a, X_c, Y, R₄ y R₅ son como se definen anteriormente, pueden experimentar la reducción del grupo alquénico o alquínico presente, proporcionando los compuestos de fórmula XVII en la que R₃ es -X_d-R₄, -X_d-Y-R₄, -X_e-Y-R₄ o -X_e-R₅, en que X_d es alquénico, X_e es alquénico interrumpido o terminado con arileno o heteroarileno y R₄, R₅ e Y son como se definen anteriormente. La reducción puede llevarse a cabo mediante hidrogenación según los métodos descritos en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. nº 2004/0147543 (Hays *et al.*).

15 Los compuestos de fórmula XVI en la que D es -OCH₃ pueden convertirse en el Esquema de reacción III en compuestos de fórmula XVII en la que R₃ es -O-R_{4b}, -O-X-R₄, -O-X-Y-R₄ u -O-X-R₅, en los que R₄, R_{4b}, R₅, X e Y son como se definen anteriormente. Cuando D es -OCH₃, la reacción mostrada en el Esquema de reacción III se lleva a cabo en dos partes. En la parte (i), se desmetila el grupo metoxilo, proporcionando un compuesto hidroxisustituido. La desmetilación puede llevarse a cabo como se describe anteriormente. En la parte (ii), se convierte el compuesto hidroxisustituido
20 preparado en la parte (i) en un compuesto de fórmula XVII en la que R₃ es -O-R_{4b}, -O-X-R₄, -O-X-Y-R₄ u -O-X-R₅, usando una síntesis de éter de tipo Williamson. La reacción se efectúa tratando el compuesto hidroxisustituido con un haluro de arilo, alquilo o arilalquilenilo de fórmula haluro-R_{4b}, haluro-alquénico-R₄, haluro-alquénico-Y-R₄ o haluro-alquénico-R₅ en presencia de una base. Están comercialmente disponibles numerosos haluros de alquilo, arilalquilenilo y arilo de estas fórmulas, incluyendo bromuros y cloruros de bencilo sustituidos, bromuros y cloruros de alquilo o arilalquilenilo sustituidos y no sustituidos y fluorobencenos sustituidos. Pueden prepararse otros haluros de estas fórmulas usando métodos sintéticos convencionales. Pueden usarse los métodos descritos en las publicaciones internacionales nº W02005/020999 (Lindstrom *et al.*) y W02005/032484 (Lindstrom *et al.*).
25

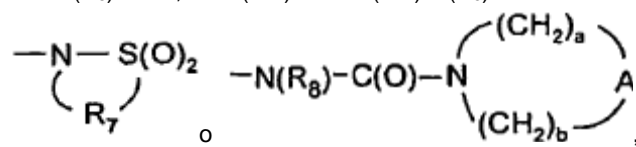
Esquema de reacción III



30 Para algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden prepararse según el Esquema de reacción IV, en el que R, R₂ y n son como se definen anteriormente; Boc es *tert*-butoxicarbonilo; X₃ es X₁ o -CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)- y R_{1b} es



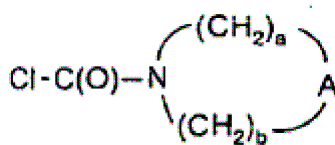
-X₁-N(R₈)-Q-R₄, -CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-N(R₈)-Q-R₄ o -CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-R₅, en los que R₅ es



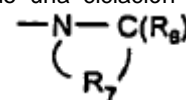
35 En los que X₁, R₄, R₆, R₇, R₈, R₁₁, Q, A, Ar', a y b son como se definen anteriormente. Los compuestos de fórmula XVIII pueden prepararse según los métodos descritos en el Esquema de reacción I, en el que se emplea una amina de fórmula Boc-NH-X₃-NH₂ en la etapa (1) del Esquema de reacción I.

En la etapa (1) del Esquema de reacción IV, pueden usarse las condiciones de reacción descritas en la etapa (4) del Esquema de reacción I para aminorar el grupo 4-cloro y retirar simultáneamente el grupo protector Boc, proporcionando una 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina 1-aminosustituida de fórmula XIX, un subgénero de la fórmula I.

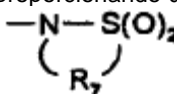
40 En la etapa (2) del Esquema de reacción IV, se trata el grupo 1-amino del compuesto de fórmula XIX con un cloruro de ácido de fórmula R₄C(O)Cl o Cl-R₇C(O)Cl, un cloruro de sulfonilo de fórmula R₄S(O)₂Cl o Cl-R₇S(O)₂Cl, un anhídrido sulfónico de fórmula (R₄S(O)₂)₂O, un isocianato de fórmula R₄N=C=O, R₄(CO)N=C=O, R₄N=C=S o R₄S(O)₂N=C=O, un



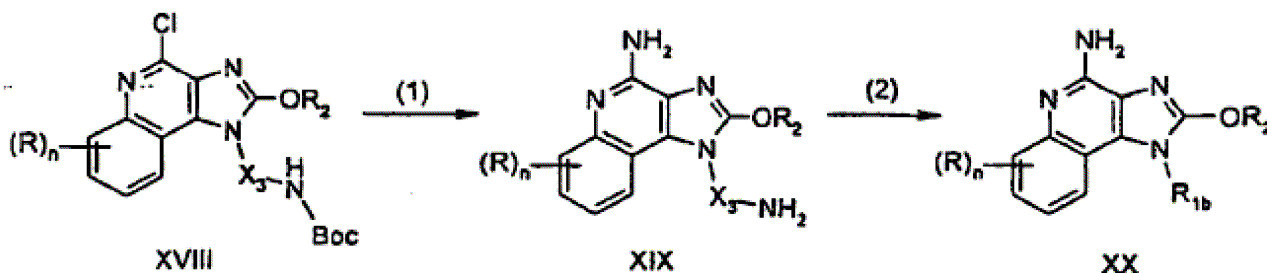
cloruro de carbamoilo de fórmula $R_4N(R_8)\text{-C(O)Cl}$ o fórmula $R_4\text{-N(R}_8\text{)-S(O)}_2\text{Cl}$, proporcionando una amida, sulfonamida, urea o sulfamida de fórmula XX, un subgénero de la fórmula I. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente combinando el cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, anhídrido sulfónico o isocianato y una disolución de un compuesto aminosustituido y una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o *N,N*-dimetilacetamida (DMA). La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente. Cuando se usa en esta reacción un cloruro de cloroalcanosulfonilo de fórmula $\text{Cl-R}_7\text{S(O)}_2\text{Cl}$ o un cloruro de cloroalcanoilo de fórmula $\text{Cl-R}_7\text{C(O)Cl}$, el intermedio de cloroalcanosulfonamida o cloroalcanamida aislable puede tratarse entonces con una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o hidruro de sodio a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como DMF, efectuando una ciclación y



proporcionando un compuesto de fórmula XX en que R_{1b} es $\text{-CH(R}_{11}\text{)-Ar'-CH(R}_{11}\text{)-R}_5$, en la que R_5 es



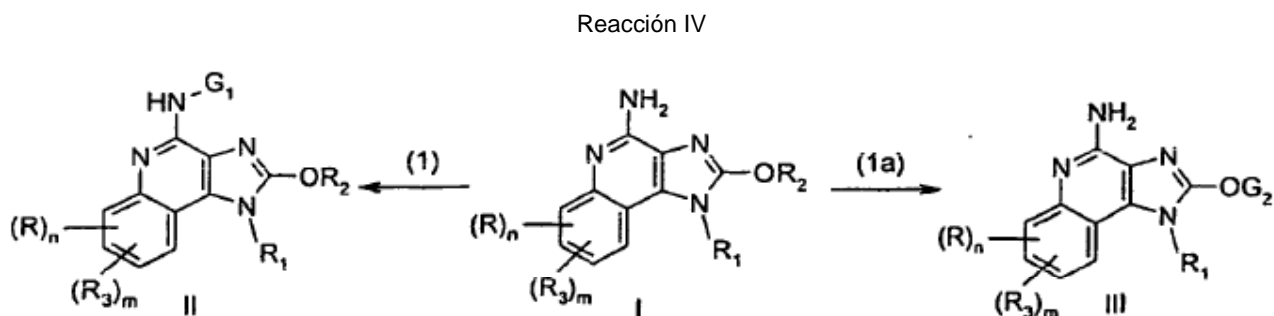
Esquema de reacción IV



Para ciertas realizaciones, los compuestos pueden prepararse según el Esquema de reacción V, en el que R, R_1 , R_2 , R_3 , G_1 , G_2 , m y n son como se definen anteriormente. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse según los métodos de cualquiera de los esquemas de reacción I a IV. La etapa (1) del Esquema de reacción V puede usarse para preparar un compuesto de fórmula II. El grupo amino de un compuesto de fórmula I puede convertirse mediante métodos convencionales en un grupo funcional tal como una amida, carbamato, urea, amidina u otro grupo hidrolizable. Puede prepararse un compuesto de este tipo mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno de un grupo amino por un grupo tal como -C(O)-R' , α -aminoacilo, α -aminoacil- α -aminoacilo, -C(O)-O-R' , -C(O)-N(R'')-R' , -C(=NY')-R' , -CH(OH)-C(O)-OY' , $\text{-CH(O-alquilo C}_{1-4}\text{)Y}_0$, $\text{-CH}_2\text{Y}_1$ o $\text{-CH(CH}_3\text{)Y}_1$; en los que R' y R'' son cada uno independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, arilalquilenilo C_{1-4} , heteroarilalquilenilo C_{1-4} , halogenoalquilenilo C_{1-4} , halogenoalcoxilo C_{1-4} , -O-C(O)-CH_3 , -C(O)-O-CH_3 , -C(O)-NH_2 , $\text{-O-CH}_2\text{-C(O)-NH}_2$, -NH_2 y $\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$; con la condición de que R'' pueda ser también hidrógeno; cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de D- o L-aminoácidos racémicos; Y' es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o bencilo; Y_0 es alquilo C_{1-6} , carboxialquilenilo C_{1-6} , aminoalquilenilo C_{1-4} , mono-*N*-alquil C_{1-6} -aminoalquilenilo C_{1-4} o di-*N,N*-alquil C_{1-6} -alquilenilo C_{1-4} ; e Y_1 es mono-*N*-alquil C_{1-6} -amino, di-*N,N*-alquilo C_{1-6} -amino, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o 4-alquil C_{1-4} -piperazin-1-ilo. Son compuestos particularmente útiles de fórmula II las amidas derivadas de ácidos carboxílicos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, las amidas derivadas de aminoácidos y carbamatos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, combinando un compuesto de fórmula I con un cloroformiato o cloruro de ácido, tal como cloroformiato de etilo o cloruro de acetilo, en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente.

La etapa (1a) del Esquema de reacción V puede usarse para preparar un compuesto de fórmula III. El átomo de hidrógeno del grupo alcohol de un compuesto de fórmula I puede reemplazarse usando métodos convencionales por un grupo tal como alcoilo C_{1-6} -oximetilo, 1-(alcanoil C_{1-6} -oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil C_{1-6} -oxi)etilo, alcoxi C_{1-6} -carboniloximetilo, *N*-(alcoxi C_{1-6} -carbonil)aminometilo, succinoilo, alcoilo C_{1-6} , α -aminoalcanoilo C_{1-4} , arilacilo, -P(O)(OH)_2 , $\text{-P(O)(O-alquilo C}_{1-6}\text{)}_2$, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbamoilo y α -aminoacilo o α -aminoacil- α -aminoacilo, en que cada grupo α -aminoacilo está independientemente seleccionado de D- y L-aminoácidos racémicos. Son compuestos particularmente útiles de fórmula III los ésteres preparados a partir de ácidos carboxílicos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, ésteres de ácido benzoico no sustituidos o sustituidos o ésteres preparados a

partir de aminoácidos de origen natural. Pueden usarse las condiciones de reacción descritas anteriormente en la etapa (2) del Esquema de reacción IV.



- 5 Los compuestos de la invención pueden prepararse también usando variaciones de las rutas sintéticas mostradas en los Esquemas de reacción I a V que serían evidentes para un especialista en la materia. Los compuestos de la invención pueden prepararse también usando las rutas sintéticas descritas en los EJEMPLOS siguientes.

Composiciones farmacéuticas y actividad biológica

- 10 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención como se describe anteriormente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 15 Los términos "una cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" significan una cantidad del compuesto o sal suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, tal como inducción de citocina, inhibición de citocina, inmunomodulación, actividad antitumoral y/o actividad antivírica. Aunque la cantidad exacta de compuesto o sal usada en una composición farmacéutica de la invención variará según factores conocidos por los especialistas en la materia, tales como la naturaleza física y química del compuesto o sal, la naturaleza del portador y el régimen de dosificación pretendido, se prevé que las composiciones de la invención contendrán suficiente ingrediente activo o profármaco para proporcionar una dosis de aproximadamente 100 nanogramos por kilogramo (ng/kg) a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo (mg/kg), preferiblemente de aproximadamente 10 microgramos por kilogramo ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a aproximadamente 5 mg/kg, del compuesto o sal al sujeto. Pueden usarse una variedad de formas de dosificación, tales como comprimidos, pastillas masticables, cápsulas, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, pomadas, formulaciones de aerosol, parches transdérmicos, parches transmucosos y similares.

- 25 Los compuestos o sales de la invención pueden administrarse como agente terapéutico único en el régimen de tratamiento, o los compuestos o sales de la invención pueden administrarse en combinación entre sí o con otros agentes activos, incluyendo modificadores de la respuesta inmunitaria adicionales, antivíricos, antibióticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, oligonucleótidos, etc.

Los compuestos o sales de la invención se ha mostrado que inducen la producción de ciertas citocinas en experimentos efectuados según los ensayos expuestos a continuación. Estos resultados indican que los compuestos o sales son útiles como modificadores de la respuesta inmunitaria que pueden modular la respuesta inmunitaria de una serie de modos diferentes, haciéndolos útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades.

- 30 En algunas realizaciones, los compuestos o sales de fórmula I pueden ser especialmente útiles como modificadores de la respuesta inmunitaria debido a su capacidad de inducir selectivamente IFN- α . Como se usa en la presente memoria, "inducir selectivamente IFN- α " significa que, cuando se ensaya según los métodos de ensayo descritos en la presente memoria, la concentración eficaz mínima (del compuesto o sal) para la inducción de IFN- α es menor que la concentración eficaz mínima para la inducción de TNF- α . En algunas realizaciones, la concentración eficaz mínima para la inducción de IFN- α es al menos 3 veces menor que la concentración eficaz mínima para la inducción de TNF- α . En algunas realizaciones, la concentración eficaz mínima para la inducción de IFN- α es al menos 6 veces menor que la concentración eficaz mínima para la inducción de TNF- α . En otras realizaciones, la concentración eficaz mínima para la inducción de IFN- α es al menos 10 veces menor que la concentración eficaz mínima para la inducción de TNF- α . En otras realizaciones, la concentración eficaz mínima para la inducción de IFN- α es al menos 100 veces menor que la concentración eficaz mínima para la inducción de TNF- α . En algunas realizaciones, cuando se ensaya según los métodos de ensayo descritos en la presente memoria, la cantidad de TNF- α inducida por los compuestos de la invención está en o por debajo del nivel de fondo de TNF- α en el método de ensayo. Los compuestos o sales de la invención pueden proporcionar por lo tanto un beneficio, por ejemplo, una respuesta inflamatoria reducida, particularmente cuando se administran por vía sistémica, frente a compuestos que inducen también citocinas proinflamatorias (por ejemplo TNF- α) o que inducen citocinas proinflamatorias a mayores niveles.

Las citocinas cuya producción puede inducirse mediante la administración de compuestos o sales de la invención incluyen generalmente interferón α (IFN- α) y factor α de necrosis tumoral (TNF- α), así como ciertas interleucinas (IL). Las citocinas cuya síntesis puede inducirse por compuestos o sales de la invención incluyen IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12, y una variedad de otras citocinas. Entre otros efectos, estas y otras citocinas pueden inhibir la producción de

virus y el crecimiento de células tumorales, haciendo a los compuestos o sales útiles en el tratamiento de enfermedades víricas y enfermedades neoplásicas. Por consiguiente, se proporciona un método de inducción de la biosíntesis de citocina en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal o composición de la invención al animal. El animal al que se administra el compuesto o sal o composición para la inducción de la biosíntesis de citocina puede tener una enfermedad como se describe a continuación, por ejemplo, una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica, y la administración del compuesto o sal puede proporcionar tratamiento terapéutico. Como alternativa, el compuesto o sal puede administrarse al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad, de modo que la administración del compuesto o sal puede proporcionar un tratamiento profiláctico.

Además de la capacidad de inducir la producción de citocinas, los compuestos o sales de la invención pueden afectar a otros aspectos de la respuesta inmunitaria innata. Por ejemplo, puede estimularse la actividad de linfocitos citolíticos naturales, un efecto que puede ser debido a la inducción de citocina. Los compuestos o sales pueden activar también macrófagos, que a su vez estimulan la secreción de óxido nítrico y la producción de citocinas adicionales. Adicionalmente, los compuestos o sales pueden causar la proliferación y diferenciación de linfocitos B.

Los compuestos o sales de la invención pueden tener también efecto sobre la respuesta inmunitaria adquirida. Por ejemplo, la producción de la citocina IFN- γ de linfocitos T auxiliares de tipo 1 (T_H1) puede inducirse indirectamente y la producción de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 de linfocitos T auxiliares de tipo 2 (T_H2) puede inhibirse tras la administración de los compuestos o sales.

Tanto para la profilaxis como el tratamiento terapéutico de una enfermedad, y tanto para afectar a la inmunidad innata como adquirida, el compuesto o sal o composición puede administrarse solo o en combinación con uno o más componentes activos como, por ejemplo, en un coadyuvante de vacuna. Cuando se administra con otros componentes, el compuesto o sal y otro componente o componentes pueden administrarse separadamente, conjunta pero independientemente tal como en disolución o conjuntamente y asociados entre sí tal como (a) ligados covalentemente o (b) asociados no covalentemente, por ejemplo, en una suspensión coloidal.

Las afecciones para las que los compuestos o sales identificados en la presente memoria pueden usarse como tratamientos incluyen, pero sin limitación:

(a) enfermedades víricas 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 de viruela o viruela vacunoide o molusco contagioso), un picornavirus (por ejemplo, rinovirus o enterovirus), un ortomixovirus (por ejemplo, virus de la gripe), un paramixovirus (por ejemplo, virus de paragripe, virus de las paperas, virus del sarampión y virus respiratorio sincitial (RSV)), un coronavirus (por ejemplo, SARS), un papovavirus (por ejemplo, papilomavirus tales como los que causan verrugas genitales, verrugas comunes o verrugas plantares), un hepadnavirus (por ejemplo, virus de la hepatitis B), un flavivirus (por ejemplo, virus de la hepatitis C o virus del dengue) o un retrovirus (por ejemplo, un lentivirus tal como VIH);

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

(c) otras enfermedades infecciosas tales como clamidia, enfermedades fúngicas que incluyen, pero sin limitación, candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica o enfermedades parasitarias incluyendo, pero sin limitación, malaria, neumonía por *Pneumocistis*, leishmaniosis, criptosporidiosis, toxoplasmosis e infección por tripanosoma;

(d) enfermedades neoplásicas tales como neoplasias intraepiteliales, displasia cervical, queratosis actínica, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, carcinoma de células renales, sarcoma de Kaposi, melanoma, leucemias incluyendo, pero sin limitación, leucemia mielogenosa, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma no de Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneos, linfoma de linfocitos B y tricoleucemia y otros cánceres;

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

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

(g) enfermedades asociadas a la reparación de heridas tales como, por ejemplo, la inhibición de la formación de queloides y otros tipos de cicatrización (por ejemplo, potenciar la curación de heridas, incluyendo heridas crónicas).

Adicionalmente, un compuesto o sal de la presente invención puede ser útil como coadyuvante de vacuna para uso junto con cualquier material que cause una respuesta inmunitaria humoral y/o mediada por célula tal como, por ejemplo, inmunógenos víricos, bacterianos o parasitarios vivos; inmunógenos víricos, derivados de tumor, protozoarios, derivados de organismo, fúngicos o bacterianos inactivados; toxoides; toxinas; autoantígenos; polisacáridos; proteínas;

5 glucoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de ADN; vacunas autólogas; proteínas recombinantes y similares, para uso con relación a, por ejemplo, BCG, cólera, peste, fiebre tifoidea, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, gripe A, gripe B, paragrape, polio, rabia, sarampión, paperas, rubéola, fiebre amarilla, tétanos, difteria, *Hemophilus influenza b*, tuberculosis, vacunas meningocócicas y neumocócicas, adenovirus, VIH, varicela, citomegalovirus, dengue, leucemia felina, peste aviar, HSV-1 y HSV-2, peste porcina, encefalitis japonesa, virus respiratorio sincitial, rotavirus, papilomavirus, fiebre amarilla y enfermedad de Alzheimer.

10 Los compuestos o sales de la presente invención pueden ser particularmente útiles en individuos que tienen una función inmunitaria comprometida. Por ejemplo, los compuestos o sales pueden usarse para tratar las infecciones oportunistas y tumores que aparecen después de la supresión de la inmunidad mediada por células, por ejemplo, en pacientes de trasplante, pacientes de cáncer y pacientes de VIH.

15 Por tanto, pueden tratarse una o más de las enfermedades o tipos de enfermedades anteriores, por ejemplo una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica, en un animal necesitado de ello (que tiene la enfermedad) mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de fórmula I, II o III de cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, o una combinación de las mismas, al animal. Un animal puede también vacunarse mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o sal de fórmula I, II o III de cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, o una combinación de las mismas, al animal como coadyuvante de vacuna. En una realización, se proporciona un método de vacunación de un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal descrito en la presente memoria al animal como coadyuvante de vacuna.

20 Una cantidad de un compuesto o sal eficaz para inducir la biosíntesis de citocina es una cantidad suficiente para causar que uno o más tipos de células, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, produzcan una cantidad de una o más citocinas tales como, por ejemplo, IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12 que está aumentada (inducida) por encima del nivel de fondo de dichas citocinas. La cantidad precisa variará según factores conocidos en la materia, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Se proporciona también un método de tratamiento de una infección vírica en un animal y un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal o composición de la invención al animal. Una cantidad eficaz para tratar o inhibir una infección vírica es una cantidad que causará una reducción de una o más de las manifestaciones de infección vírica, tal como lesiones víricas, carga vírica, índice de producción de virus y mortalidad en comparación con los animales de control no tratados. La cantidad precisa que es eficaz para dicho tratamiento variará según factores conocidos en la materia, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad de un compuesto o sal eficaz para tratar una afección neoplásica es una cantidad que causará una reducción del tamaño del tumor o del número de focos tumorales. De nuevo, la cantidad precisa variará según factores conocidos en la materia, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

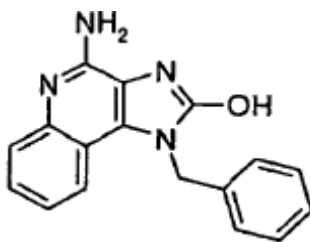
25 Además de las formulaciones y usos descritos específicamente en la presente memoria, se describen otras formulaciones, usos y dispositivos de administración adecuados para los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en las publicaciones internacionales n° WO 03/077944 y WO 02/036592, patente de EE.UU. n° 6.245.776 y publicaciones de EE.UU. n° 2003/0139364, 2003/185835, 2004/0258698, 2004/0265351, 2004/076633 y 2005/0009858.

30 Los objetos y ventajas de esta invención se ilustran adicionalmente por los siguientes ejemplos, pero los materiales y cantidades particulares de los mismos enumerados en estos ejemplos, así como otras condiciones y detalles, no debería considerarse que limitan indebidamente esta invención.

EJEMPLOS

35 En los ejemplos siguientes, se llevó a cabo la cromatografía ultrarrápida automatizada usando un sistema COMBIFLASH (un producto de purificación ultrarrápida de alta resolución automatizado disponible en Teledyne Isco, Inc., Lincoln, Nebraska, EE.UU.), un sistema HORIZON HPFC (un producto de purificación ultrarrápida de alta resolución automatizado disponible en Biotage, Inc, Charlottesville, Virginia, EE.UU.) o una combinación de los mismos). Para algunas de estas purificaciones, se usó un cartucho de sílice FLASH 40+M o un cartucho de sílice FLASH 65I (ambos disponibles en Biotage, Inc, Charlottesville, Virginia, EE.UU.). El eluyente usado para cada purificación se da en el ejemplo.

Ejemplo 1

4-Amino-1-bencil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol

Parte A

5 Se enfrió a 0°C una disolución de 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (25 g, 0,10 mol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (130 ml). Se añadieron secuencialmente trietilamina (17,2 ml, 0,123 mol) y bencilamina (11,2 ml, 0,10 mol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la reacción en agua (1 l) y se agitó la suspensión durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se aisló el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua, proporcionando 31,92 g de *N*-bencil-2-cloro-3-nitroquinolin-4-amina en forma de un polvo amarillo brillante.

10 Parte B

Se añadieron *N*-bencil-2-cloro-3-nitroquinolin-4-amina (31,9 g, 0,102 mol), platino sobre carbono al 5% (3,2 g) y acetonitrilo (325 ml) a un matraz Parr y se agitó a presión de hidrógeno ($2,1 \times 10^5$ Pa) durante una noche. Se filtró la mezcla a través de una capa de agente de filtrado CELITE, se concentró el filtrado a presión reducida y se secó adicionalmente a alto vacío, proporcionando 27,82 g de *N*⁴-bencil-2-cloroquinolin-3,4-diamina, que se usó sin purificación.

15 Parte C

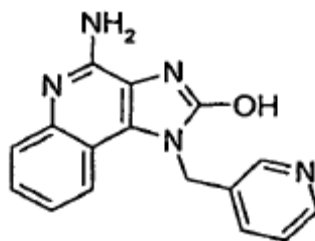
Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2,9 g, 18 mmol) a una disolución de *N*⁴-bencil-2-cloroquinolin-3,4-diamina (5,0 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) y se calentó la reacción a 50°C durante 3 días. El análisis por cromatografía líquida/espectrometría de masas (CL/EM) indicó la presencia de material de partida y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (1,5 g, 9,2 mmol). Se agitó la reacción durante varias horas a 80°C y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (2,9 g, 18 mmol). Se agitó la reacción durante 1 hora a 80°C y durante una noche a 50°C. Se presentó un sólido y se aisló mediante filtración, se lavó con dietiléter y se secó a vacío, proporcionando 3,48 g de 1-bencil-4-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol en forma de un sólido blanco esponjoso. Se añadió dietiléter al filtrado y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos. Se presentó un sólido y se aisló mediante filtración y se secó a vacío, proporcionando 0,95 g de 1-bencil-4-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol en forma de un sólido beis esponjoso.

Parte D

30 Se añadieron 1-bencil-4-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (aproximadamente 1,1 g) y amoníaco (aproximadamente 100 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y calentó en horno a 170°C durante 5 días. Se concentró la disolución resultante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano con un gradiente de 0:0:100 a 0,2:4,8:95). Se presentó un sólido en la parte superior de la columna, se recogió el sólido, se lavó con acetonitrilo (6 x 100 ml) y se purificó de nuevo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano con un gradiente de 0,2:4,8:95 a 1:19:80), proporcionando 70 mg de 4-amino-1-bencil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol en forma de un sólido blanco de p.f. mayor de 35 250°C.

Anal. calc. para $C_{17}H_{14}N_4O \cdot 0,3 CH_4O$: C, 69,28; H, 5,11; N, 18,68. Encontrado: C, 69,24; H, 5,15; N, 18,32.

Ejemplo 2

4-Amino-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol

Parte A

- 5 Se usó el método descrito en la parte A del ejemplo 1 para tratar 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (10,0 g, 40,8 mmol) en DMF (100 ml) con trietilamina (8,53 ml, 61,2 mmol) y 3-aminometilpiridina (4,16 ml, 40,8 mmol). Después de aislar el precipitado mediante filtración, se secó durante 3 horas en horno a vacío a 60°C, proporcionando 13,0 g de 2-cloro-3-nitro-*N*-(piridin-3-ilmetil)quinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo.

Parte B

- 10 Se añadieron 2-cloro-3-nitro-*N*-(piridin-3-ilmetil)quinolin-4-amina (13,0 g, 41,0 mmol), platino sobre carbono al 5% (1,3 g) y acetonitrilo (60 ml) a un recipiente de hidrogenación y se dispusieron a presión de hidrógeno ($3,4 \times 10^5$ Pa) durante una noche. Se filtró la mezcla a través de una capa de agente filtrante CELITE y se lavó la torta de filtrado con acetonitrilo y metanol. Se concentró el filtrado a presión reducida, proporcionando 10,25 g de 2-cloro-*N*-(piridin-3-ilmetil)quinolin-3,4-diamina, que se usó sin purificación.

15 Parte C

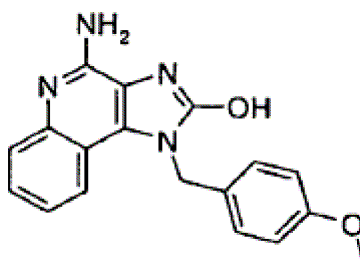
- Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (3,20 g, 19,7 mmol) a 2-cloro-*N*-(piridin-3-ilmetil)quinolin-3,4-diamina (5,09 g, 17,9 mmol) en THF (100 ml) y se calentó la suspensión resultante a 80°C durante 3 días. El análisis por CL/EM indicó la presencia de material de partida y se añadieron piridina (100 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol adicionales (1 equivalente). Se agitó la reacción durante 2 horas a 80°C y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (1 equivalente). Se agitó la reacción durante una noche a 80°C y se dejó enfriar, presentándose un sólido. Se añadió dietiléter (50 ml), se aisló el sólido mediante filtración y se secó a vacío, proporcionando 4,2 g de 4-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol en forma de un sólido gris.

Parte D

- 25 Se añadieron 4-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (2,64 g, 8,52 mmol) y amoníaco (40 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y se calentó en horno a 165°C durante 42 horas y se dejó enfriar. Se presentó un sólido, que se aisló mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando 1,2 g de 4-amino-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol. Se recogió una segunda recolección de sólido (550 mg) del filtrado. Se lavó una porción de la primera recolección con diclorometano, metanol, dietiléter y acetonitrilo, proporcionando una muestra en forma de agujas tostadas, de p.f. mayor de 250°C.

- 30 Anal. calc. para $C_{16}H_{13}N_5O$: C, 65,97; H, 4,50; N, 24,04. Encontrado: C, 65,60; H, 4,20; N, 23,79.

Ejemplo 3

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

Parte A

- 35 Se usó el método descrito en la parte A del ejemplo 1 para tratar 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (10,0 g, 40,8 mmol) en DMF (100 ml) con trietilamina (8,53 ml, 61,2 mmol) y 4-metoxibencilamina (4,85 ml, 40,8 mmol). Después de aislar el

precipitado mediante filtración, se secó durante 3 horas en horno a vacío a 60°C, proporcionando 13,1 g de 2-cloro-*N*-(4-metoxibencil)-3-nitroquinolin-4-amina en forma de un sólido marrón.

Parte B

5 Se usó el método de la parte B del ejemplo 2 para hidrogenar 2-cloro-*N*-(4-metoxibencil)-3-nitroquinolin-4-amina (13,0 g, 37,6 mmol) y proporcionar 11,5 g de 2-cloro-*N*^A-(4-metoxibencil)quinolin-3,4-diamina en forma de un aceite oscuro.

Parte C

10 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (6,53 g, 40,3 mmol) a una disolución de 2-cloro-*N*^A-(4-metoxibencil)quinolin-3,4-diamina (11,49 g, 36,62 mmol) y piridina (75 ml) en THF (75 ml), y se calentó la reacción a 80°C durante una noche. El análisis de CL/EM indicó la presencia de material de partida, y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (1 equivalente). Se agitó la reacción durante una noche a 80°C y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (1 equivalente). Se agitó la reacción durante una noche a 80°C, se dejó enfriar y se retiró el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (500 ml) y se lavó la disolución resultante secuencialmente con salmuera y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando un sólido. Se mezcló el sólido con acetonitrilo y se aisló mediante filtración, proporcionando 5,2 g de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol.

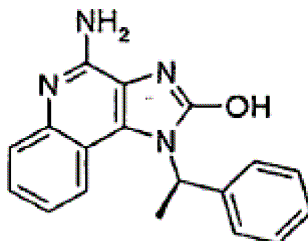
Parte D

20 Se añadieron 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (2,0 g, 5,9 mmol) y amoníaco (30 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y calentó a 150°C durante 2 días. El análisis de CL/EM indicó que la reacción estaba incompleta, se selló el recipiente y se calentó a 165°C durante 3 días. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida y se purificó el residuo dos veces por cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano con un gradiente de 0:0:100 a 0,5:9,5:90). Se mezcló el sólido blanco resultante con acetonitrilo, se aisló mediante filtración y se secó durante una noche a vacío, proporcionando 4-amino-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol en forma de un sólido blanco, de p.f. mayor de 260°C.

25 Anal. calc. para C₁₈H₁₆N₄O₂·0,1 H₂O: C, 67,11; H, 5,07; N, 17,39. Encontrado: C, 66,76; H, 4,90; N, 17,78.

Ejemplo 4

4-Amino-1-[(1*R*)-1-feniletil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol



Parte A

30 Se usó el método descrito en la parte A del Ejemplo 1 para tratar 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (20,6 g, 85,1 mmol) en DMF (100 ml) con trietilamina (35 ml, 0,225 mol) y (*R*)-(+)- α -metilbencilamina (13,3 ml, 102 mmol). Después de aislar el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y dietiléter, proporcionando 24,35 g de 2-cloro-3-nitro-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]quinolin-4-amina en forma de un sólido naranja.

Parte B

35 Se usó el método de la parte B del Ejemplo 1 para hidrogenar 2-cloro-3-nitro-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]quinolin-4-amina (24,35 g, 73,3 mmol) con las modificaciones de que se detuvo la reacción después de 1 hora y se añadió sulfato de magnesio a la mezcla antes de la filtración. Se aisló 2-cloro-*N*^A-[(1*R*)-1-feniletil]quinolin-3,4-diamina (21,0 g) en forma de un aceite ámbar.

Parte C

40 Se añadieron secuencialmente THF (100 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol (8,1 g, 50,5 mmol) a una disolución de 2-cloro-*N*^A-[(1*R*)-1-feniletil]quinolin-3,4-diamina (10,0 g, 33,6 mmol) en piridina (100 ml) y se calentó la reacción a 90°C durante una noche. El análisis de CL/EM indicó la presencia de material de partida y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (6 equivalentes) en porciones continuando el calentamiento a 90°C durante un segundo día. Se enfrió la reacción aproximadamente a 0°C y se añadió agua (300 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se presentó un precipitado, que se aisló mediante filtración y se lavó con agua y dietiléter, proporcionando 6,67 g de 4-cloro-1-[(1*R*)-1-feniletil]-1*H*-

imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol. Se trituró una pequeña porción del producto con acetonitrilo caliente, se aisló mediante filtración, se lavó con acetonitrilo frío y dietiléter y se secó a vacío, proporcionando un sólido blanco con los siguientes datos analíticos, p.f. 227-229°C.

Anal. calc. para $C_{18}H_{14}ClN_3O \cdot 0,5 H_2O$: C, 64,97; H, 4,54; N, 12,63. Encontrado: C, 65,15; H, 4,45; N, 12,68.

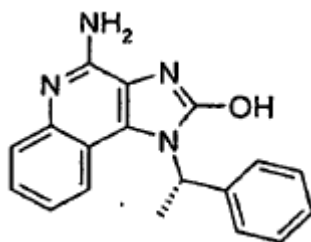
5 Parte D

Se añadieron 4-cloro-1-[(1*R*)-1-feniletíl]-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol (3,87 g, 11,9 mmol) y amoníaco (65 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y calentó en horno a 135°C durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano con un gradiente de 0:0:100 a 0,2:4,8:95). Se trituró el producto cromatografiado secuencialmente con acetonitrilo caliente, isopropanol caliente y etanol caliente y se lavó con dietiléter después de cada trituración y filtración. Se combinaron los filtrados, se concentraron a presión reducida, se lavaron con dietiléter y se secaron en horno a vacío durante una noche, proporcionando 214 mg de 4-amino-1-[(1*R*)-1-feniletíl]-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol en forma de agujas tostadas, de p.f. mayor de 250°C.

15 Anal. calc. para $C_{18}H_{16}N_4O \cdot 0,3 H_2O$: C, 69,80; H, 5,40; N, 18,09. Encontrado: C, 69,41; H, 5,63; N, 18,25.

Ejemplo 5

4-Amino-1-[(1*S*)-1-feniletíl]-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol



Parte A

20 Se usó el método descrito en la parte A del Ejemplo 1 para tratar 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (19,4 g, 78,5 mmol) en DMF (100 ml) con trietilamina (32 ml, 0,235 mol) y (S)-(-)- α -metilbencilamina (11,5 g, 94,2 mmol) con la modificación de que se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de lavar el precipitado aislado con agua, se secó a alto vacío durante una noche, proporcionando 25,1 g de 2-cloro-3-nitro-*N*-[(1*S*)-1-feniletíl]quinolin-4-amina en forma de un sólido naranja.

25 Parte B

Se usó el método de la parte B del Ejemplo 4 para hidrogenar 2-cloro-3-nitro-*N*-[(1*S*)-1-feniletíl]quinolin-4-amina (25 g, 76 mmol), proporcionando 2-cloro-*N*'-[(1*S*)-1-feniletíl]quinolin-3,4-diamina en forma de un aceite ámbar.

Parte C

30 Se añadieron secuencialmente THF (100 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol (10,6 g, 65,6 mmol) a una disolución de 2-cloro-*N*'-[(1*S*)-1-feniletíl]quinolin-3,4-diamina (13,0 g, 43,7 mmol) en piridina (100 ml) y se calentó la reacción a 90°C durante 1 hora. El análisis por CL/EM indicó la presencia de material de partida, y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (3 equivalentes) continuando el calentamiento a 90°C durante una noche. La reacción seguía incompleta, y se añadió 1,1'-carbonildiimidazol adicional (3 equivalentes) en porciones continuando la agitación a 90°C durante una segunda noche. Se enfrió la reacción aproximadamente a 0°C y se añadió agua (300 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se presentó un precipitado, que se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó durante una noche en horno a vacío, proporcionando 9,98 g de 4-cloro-1-[(1*S*)-1-feniletíl]-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol.

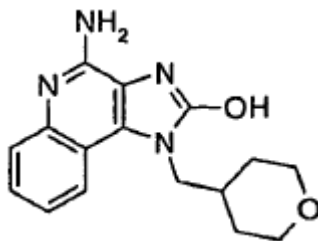
Parte D

40 Se añadieron 4-cloro-1-[(1*S*)-1-feniletíl]-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol (4,0 g, 12 mmol) y amoníaco (65 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y se calentó en horno a 135°C durante dos noches. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida. Se purificó el producto bruto dos veces mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano con un gradiente de 0:0:100 a 0,2:3,8:96). Se lavó el producto cromatografiado con acetonitrilo y dietiléter varias veces y se secó en un horno a vacío, proporcionando 260 mg de 4-amino-1-[(1*S*)-1-feniletíl]-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol en forma de un sólido blanquecino, p.f. 292-295°C.

45 EMAR (IE) calc. para $C_{18}H_{16}N_4O$ (M + H): 305,1402, encontrado 305,1394.

Ejemplo 6

4-Amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol



Parte A

- 5 Se enfrió a 0°C una disolución de 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (6 g, 25 mmol) en DMF (100 ml). Se añadió trietilamina (10,0 ml, 74,4 mmol) y se añadió entonces lentamente tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilamina (véase la publicación de patente de EE.UU. n° 2004/0147543 (Hays *et al.*) Ejemplos 477-480) (3,4 g, 0,030 mol). Se añadió DMF adicional, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió a 0°C. Se añadió agua (300 ml) y se mantuvo la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se presentó un precipitado, que se aisló mediante filtración y se lavó
- 10 secuencialmente con agua y dietiléter, proporcionando 7 g de 2-cloro-3-nitro-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)quinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo.

Parte B

- Se usó el método de la parte B del Ejemplo 1 para hidrogenar 2-cloro-3-nitro-*N*-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)quinolin-4-amina (7 g, 20 mmol) con las modificaciones de que la reacción se detuvo después de 4 horas y se añadió sulfato de magnesio a la mezcla antes de la filtración. Se aisló 2-cloro-*N*⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)quinolin-3,4-diamina (5 g)
- 15 en forma de un sólido ámbar pegajoso.

Parte C

- Se añadieron secuencialmente THF (50 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol (4,2 g, 26 mmol) a una disolución de 2-cloro-*N*⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)quinolin-3,4-diamina (5 g, 17 mmol) en piridina (50 ml) y se calentó la reacción a 90°C
- 20 durante una noche. Se enfrió la reacción aproximadamente a 0°C y se añadió agua (400 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se presentó un precipitado, que se aisló mediante filtración y se lavó con agua y dietiléter, proporcionando 4 g de 4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol. Se trituró una porción pequeña del producto con acetonitrilo caliente, se aisló mediante filtración y se lavó con acetonitrilo frío y dietiléter, proporcionando agujas beis con los siguientes datos analíticos, p.f. mayor de 275°C.

- 25 Anal. calc. para C₁₆H₁₆ClN₃O₂: C, 60,48; H, 5,08; N, 13,22. Encontrado: C, 60,47; H, 5,09; N, 13,42.

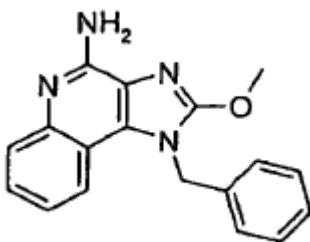
Parte D

- Se añadieron 4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol (3,9 g, 12 mmol) y amoníaco (70 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y se calentó en horno a 150°C durante una noche. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano con un gradiente de 0:0:100 a 0,4:7,6:92). Se trituró el producto cromatografiado dos veces con acetonitrilo caliente, se recogió por filtración y se secó en horno a vacío, proporcionando 800 mg de 4-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ol en forma de un sólido blanco, de p.f. mayor de 250°C.
- 30

- Anal. calc. para C₁₆H₁₈N₄O₂·0,3 H₂O: C, 62,16; H, 6,62; N, 18,12. Encontrado: C, 61,89; H, 6,29; N, 18,24.

35

Ejemplo 7

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

Parte A

5 Se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (5,74 g, 32,2 mmol) a una disolución de *N*⁴-bencilquinolin-3,4-diamina, véase la patente de EE.UU. nº 4.689.338 (Gerster), Ejemplo 124, partes A y B, (6,69 g, 26,8 mmol) en piridina (50 ml) y THF (50 ml), se calentó la reacción a 80°C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se presentó un precipitado, que se aisló mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando 4,17 g de 1-bencil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-tiol en forma de un sólido blanco. Se trató el filtrado con dietiléter y se formó precipitado adicional. Se aisló el precipitado
10 mediante filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando 1,90 g adicionales de producto en forma de un sólido amarillo pálido.

Parte B

Se combinaron 1-bencil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-tiol (4,15 g, 14,2 mmol), agua desionizada (35 ml), etanol (35 ml) e hidróxido de amonio acuoso (3,2 ml) y se añadió yodometano (1,06 ml, 17,0 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se formó un precipitado. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con dietiléter (5 x 100 ml) y se secó a vacío, proporcionando 1-bencil-2-(metiltio)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte C

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,0 g de material puro al 77%) a una disolución del material de la parte B en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron secuencialmente hidróxido de amonio concentrado (100 ml) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,78 g, 14,6 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por CL/EM indicó que la reacción estaba incompleta, y se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y cloroformo (100 ml). Se combinaron las fracciones de 1,2-dicloroetano y acetato de etilo y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en 1,2-dicloroetano (100 ml) y se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (6,5 g de material puro al 77%). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche y se añadieron secuencialmente hidróxido de amonio concentrado (100 ml) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,78 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y el análisis de CL/EM indicó que la reacción estaba incompleta. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo adicional (2,7 g, 14,2 mmol) y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua desionizada (200 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml) y acetato de etilo (2 x 200 ml). Se concentraron los extractos combinados a presión reducida. Se purificó el producto bruto (6,58 g) dos veces por cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano en primer lugar con un gradiente de 0:0:100 a 0,2:2,8:97 y en segundo lugar con un gradiente de 0:0:100 a 0,2:3,8:96), proporcionando 890 mg de 1-bencil-2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina.

Parte D

35 Se agitó una disolución de 1-bencil-2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (890 mg, 2,5 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante dos minutos y se añadió metóxido de sodio (5 ml de una disolución al 25% p/p en metanol). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró entonces a presión reducida. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano con un gradiente de 0:0:100 a 0,3:4,7:95). Se trituró el sólido blanquecino resultante con acetonitrilo caliente, se aisló mediante filtración y se secó a vacío, proporcionando 50 mg de 1-bencil-2-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido blanco de p.f. 240-242°C.

Anal. calc. para C₁₈H₁₆N₄O·0,5 H₂O: C, 68,99; H, 5,47; N, 17,88. Encontrado: C, 68,94; H, 5,33; N, 17,72.

45

Ejemplos 8 - 55

Parte A

5 Se añadieron secuencialmente trietilamina (12,5 ml, 0,0889 mol) y 1-(*N*-Boc-aminometil)-3-(aminometil)benzeno (17,71 g, 74,94 mmol) a una disolución de 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (18,2 g, 0,0750 mol) en DMF (90 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. Se vertió la reacción en agua (2 l) y se agitó la suspensión durante 15 minutos. Se decantó la mayoría del agua del precipitado resultante, que se disolvió en acetato de etilo (600 ml). Se separó el acetato de etilo de una pequeña cantidad de agua restante y se retiró entonces a presión reducida. Se secó el sólido resultante a vacío, proporcionando 38,24 g de 3-[[2-cloro-3-nitroquinolin-4-il)amino]metil]bencilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido ámbar pegajoso.

10 Parte B

15 Se añadieron 3-[[2-cloro-3-nitroquinolin-4-il)amino]metil]bencilcarbamato de *tert*-butilo (19,64 g, 44,34 mmol), platino sobre carbono al 5% (2,0 g) y acetonitrilo (325 ml) a un matraz Parr y se agitó a presión de hidrógeno ($2,1 \times 10^5$ Pa) durante una noche. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado a presión reducida y se secó adicionalmente a alto vacío durante 1,5 horas, proporcionando 17,03 g de 3-[[3-amino-2-cloroquinolin-4-il)amino]metil]bencilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite marrón espeso.

Parte C

20 Se añadieron DMF (150 ml), piridina (10 ml) y 1,1'-carbonildiimidazol (16,7 g, 103 mmol) a 3-[[3-amino-2-cloroquinolin-4-il)amino]metil]bencilcarbamato de *tert*-butilo (17,03 g, 41,24 mmol), se calentó la reacción a 80°C durante una noche y se dejó enfriar. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida. Se mezcló el residuo con acetato de etilo, se recogió por filtración y se secó a vacío durante 2 horas, proporcionando 12,06 g de 3-[[4-cloro-2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)metil]bencilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco.

Parte D

25 Se añadieron 3-[[4-cloro-2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)metil]bencilcarbamato de *tert*-butilo (8,04 g, 18,3 mmol) y amoníaco (100 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y calentó en horno a 160°C durante 5 días y se dejó enfriar. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida, proporcionando 5,1 g de una mezcla de 3-[[4-amino-2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)metil]bencilcarbamato de *tert*-butilo y 4-amino-1-[[3-aminometil]bencil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol.

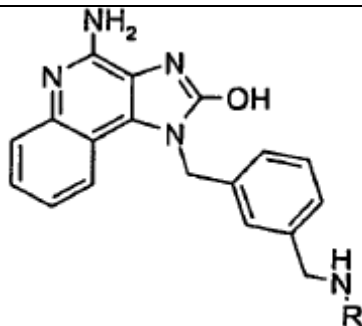
Parte E

30 Se añadieron un cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, isocianato o cloruro de carbonilo indicados en la tabla siguiente (0,11 mmol, 1,1 equivalentes) a un tubo de ensayo que contenía una disolución de *N,N*-diisopropiletilamina (53,2 µl, 0,305 mmol) y material de la parte E (53 mg, 0,099 mmol de 4-amino-1-[[3-aminometil]bencil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol) en *N,N*-dimetilacetamida (DMA) (1 ml). Se tapó entonces el tubo y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron dos gotas de agua al tubo de ensayo y se retiró el disolvente por centrifugación a vacío. Para cada uno de los ejemplos 9-24, se añadieron THF (1 ml) y una disolución de hidróxido de litio monohidratado (12,5 mg) en agua (1 ml), y se agitó la reacción durante 4 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificaron los compuestos por cromatografía líquida de alta resolución preparativa en fase inversa (HPLC prep) usando un sistema de purificación automatizado Waters FractionLynx. Se analizaron las fracciones de HPLC prep. usando un Waters LC/TOF-MS, y se evaporaron por centrifugación las fracciones apropiadas, proporcionando la sal de trifluoroacetato del compuesto deseado. Se efectuó la cromatografía líquida preparativa en fase inversa con una elución en gradiente no lineal de 5-95% de B en que A es 0,05% de ácido trifluoroacético/agua y B es 0,05% de ácido trifluoroacético/acetonitrilo. Se recogieron las fracciones mediante activación selectiva de masas. La tabla siguiente muestra el reactivo usado para cada ejemplo, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

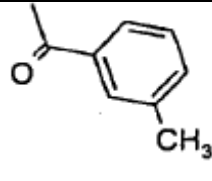
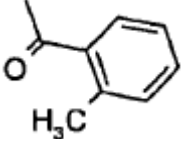
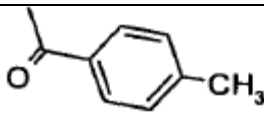
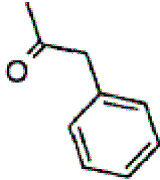
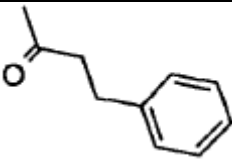
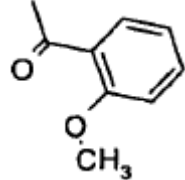
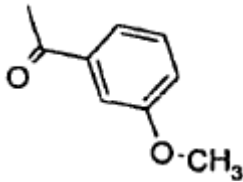
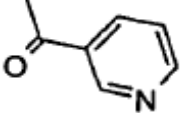
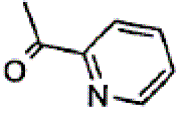
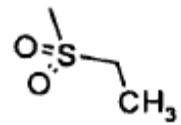
35

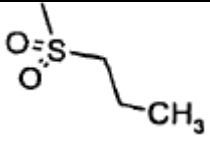
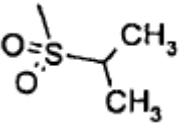
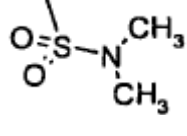
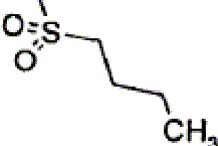
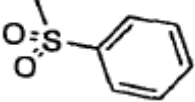
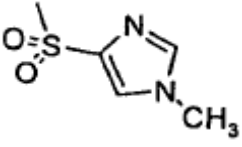
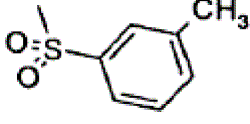
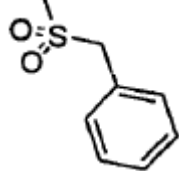
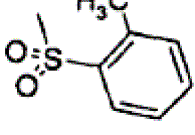
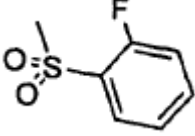
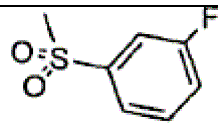
40

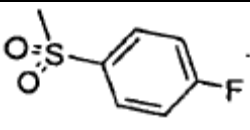
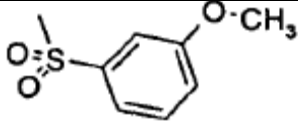
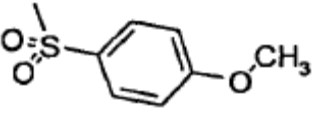
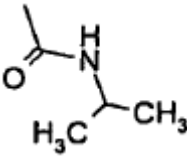
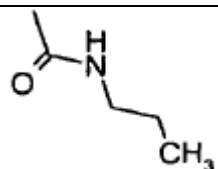
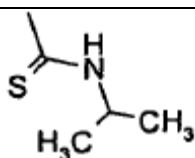
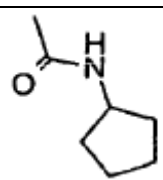
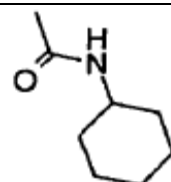
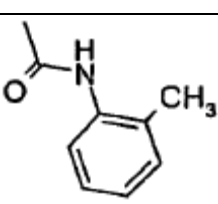
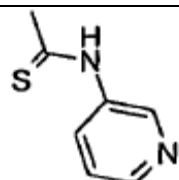
Ejemplos 8-55

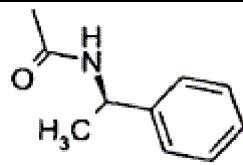
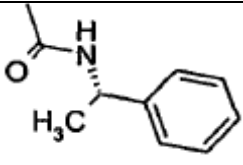
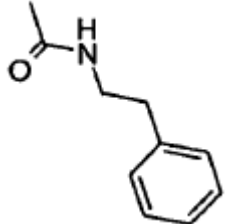
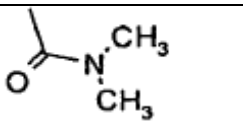
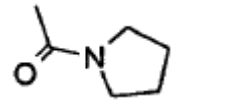
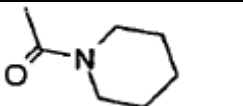
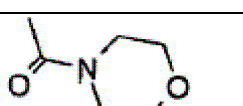
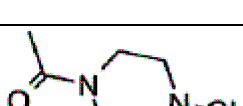
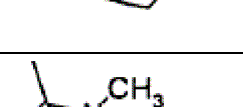


| Ejemplo | Reactivo | R | Masa medida (M+H) |
|---------|--------------------------------------|---|----------------------|
| 8 | Ninguno | | 320,1523 |
| 9 | Cloruro de ciclopropanocarbonilo | | 388,1776 |
| 10 | Cloruro de isobutirilo | | 390,1935 |
| 11 | Cloruro de metoxiacetilo | | 392,1736 |
| 12 | Clorotioformiato de metilo | | 394,1336 |
| 13 | Cloruro de pivaloilo | | 404,2069 |
| 14 | Cloruro de <i>tert</i> -butilacetilo | | 418,2271 |
| 15 | Cloruro de benzoilo | | 424,1778 |

| | | | |
|----|--|--|----------|
| 16 | Cloruro de m-toluoílo |  | 438,1951 |
| 17 | Cloruro de o-toluoílo |  | 438,1914 |
| 18 | Cloruro de p-toluoílo |  | 438,1934 |
| 19 | Cloruro de fenilacetilo |  | 438,1970 |
| 20 | Cloruro de hidrocinaoílo |  | 452,2054 |
| 21 | Cloruro de 2-metoxibenzoílo |  | 454,1922 |
| 22 | Cloruro de 3-metoxibenzoílo |  | 454,1878 |
| 23 | Hidrocloruro de cloruro de nicotinoílo |  | 425,1749 |
| 24 | Hidrocloruro de cloruro de picolinoílo |  | 425,1733 |
| 25 | Cloruro de etanosulfonilo |  | 412,1436 |

| | | | |
|----|--|--|----------|
| 26 | Cloruro de 1-propanosulfonilo |  | 426,1606 |
| 27 | Cloruro de isopropilsulfonilo |  | 426,1619 |
| 28 | Cloruro de dimetilsulfamoilo |  | 427,1544 |
| 29 | Cloruro de 1-butanosulfonilo |  | 440,1759 |
| 30 | Cloruro de bencenosulfonilo |  | 460,1444 |
| 31 | Cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo |  | 464,1525 |
| 32 | Cloruro de 3-metilbencenosulfonilo |  | 474,1624 |
| 33 | Cloruro de α-toluenosulfonilo |  | 474,1591 |
| 34 | Cloruro de o-toluenosulfonilo |  | 474,1638 |
| 35 | Cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo |  | 478,1369 |
| 36 | Cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo |  | 478,1348 |

| | | | |
|----|-------------------------------------|--|----------|
| 37 | Cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo |  | 478,1364 |
| 38 | Cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo |  | 490,1538 |
| 39 | Cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo |  | 490,1590 |
| 40 | Isocianato de isopropilo |  | 405,2065 |
| 41 | Isocianato de n-propilo |  | 405,2060 |
| 42 | Isotiocianato de isopropilo |  | 421,1824 |
| 43 | Isocianato de ciclopentilo |  | 431,2187 |
| 44 | Isocianato de ciclohexilo |  | 445,2370 |
| 45 | Isocianato de o-tolilo |  | 453,2083 |
| 46 | Isotiocianato de 3-piridilo |  | 456,1620 |

| | | | |
|----|---|--|----------|
| 47 | Isocianato de (R)-(+)- α -metilbencilo |  | 467,2175 |
| 48 | Isocianato de (S)-(-)- α -metilbencilo |  | 467,2210 |
| 49 | Etilisocianato de 2-fenilo |  | 467,2215 |
| 50 | Cloruro de <i>N,N</i> -dimetilcarbamoilo |  | 391,1858 |
| 51 | Cloruro de 1-pirrolidincarbonilo |  | 417,2053 |
| 52 | Cloruro de 1-piperidincarbonilo |  | 431,2189 |
| 53 | Cloruro de 4-morfolinilcarbonilo |  | 433,1979 |
| 54 | Cloruro de 4-metil-1-piperazincarbonilo |  | 446,2298 |
| 55 | Cloruro de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -fenilcarbamoilo |  | 453,2058 |

Ejemplos 56-61

Parte A

5 Se enfrió a 0°C una disolución de 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (11,4 g, 47,1 mmol) en DMF (200 ml). Se añadieron secuencialmente trietilamina (19,6 ml, 0,141 mol) y 1-(*N*-Boc-aminometil)-4-(aminometil)benceno (13,3 g, 56,5 mmol), se agitó la reacción durante 1 hora y se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió agua (300 ml), se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C y se extrajo entonces con diclorometano. Se concentró la fracción de diclorometano a presión reducida,

proporcionando 20 g de 4-[(2-cloro-3-nitroquinolin-4-il)amino]metil}bencilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite rojo.

Parte B

5 Se usó el método de la parte B del Ejemplo 1 para hidrogenar 4-[(2-cloro-3-nitroquinolin-4-il)amino]metil}bencilcarbamato de *terc*-butilo (20 g, 45 mmol), con la modificación de que se añadió sulfato de magnesio a la mezcla antes de la filtración. Se aisló 4-[(3-amino-2-cloroquinolin-4-il)amino]metil}bencilcarbamato de *terc*-butilo (18 g) en forma de un aceite espeso rojo anaranjado.

Parte C

10 Se usó el método de la parte C del Ejemplo 6 para tratar el material de la parte B con 1,1'-carbonildiimidazol (10,9 g, 67,7 mmol) en piridina (100 ml) y THF (100 ml), con la modificación de que se purificó el precipitado aislado mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con 3% de metanol en diclorometano), proporcionando 4-[(4-cloro-2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)metil]bencilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite rojo.

Parte C

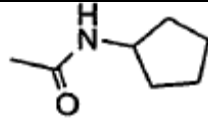
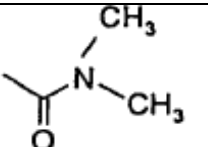
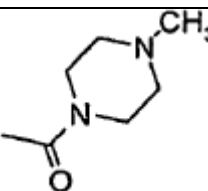
15 Se añadieron el material de la parte C y amoniaco (70 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y calentó en horno a 150°C durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido recogido con acetonitrilo. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el producto bruto (8 g) mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano con un gradiente de 0:0:100 a 1,5:28,5:70). Se trituró el producto cromatografiado dos veces con acetonitrilo caliente, se recogió por filtración y se secó en un horno a vacío, proporcionando 940 mg de 4-amino-1-[(4-aminometil)bencil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol.

Parte E

25 Se añadió un cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, isocianato o cloruro de carbonilo indicado en la tabla siguiente (0,11 mmol, 1,1 equivalentes) a un tubo de ensayo que contenía una disolución de trietilamina (28,3 µl, 0,203 mmol) y 4-amino-1-[(4-aminometil)bencil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (32,4 mg, 0,101 mmol) en DMA (1 ml). Se tapó el tubo y se mezcló con vórtex a temperatura ambiente. Se añadieron dos gotas de agua al tubo de ensayo y se retiró el disolvente por centrifugación a vacío. Se purificaron los compuestos por HPLC prep. según el método descrito en los Ejemplos 8-55. La tabla siguiente muestra el reactivo usado para cada ejemplo, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplos 56-61

| Ejemplo | Reactivo | R | Masa medida (M+H) |
|---------|----------------------------------|---|-------------------|
| 56 | Ninguno | | 320,1508 |
| 57 | Cloroformiato de metilo | | 378,1559 |
| 58 | Cloruro de ciclopropanocarbonilo | | 388,1778 |

| | | | |
|----|--|--|----------|
| 59 | Cloruro de ciclopentanocarbonilo |  | 431,2209 |
| 60 | Cloruro de <i>N,N</i> -dimetilcarbamoilo |  | 377,1730 |
| 61 | Cloruro de piperazincarbonilo |  | 446,2274 |

Ejemplos 62-88

Parte A

5 Se enfrió a 0°C una disolución de 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (32 g, 130 mmol) en DMF (100 ml). Se añadió trietilamina (27,5 ml, 198 mmol) y se añadió lentamente 3-amino-1-propanol (11,9 g, 158 mmol). Se agitó la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió agua (300 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C. Se presentó un sólido, que se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó durante una noche en horno a vacío, proporcionando 34,5 g de 3-[(2-cloro-3-nitroquinolin-4-il)amino]propan-1-ol en forma de un sólido amarillo y naranja.

10 Parte B

Se usó el método de la parte B del Ejemplo 1 para hidrogenar 3-[(2-cloro-3-nitroquinolin-4-il)amino]propan-1-ol (10,0 g, 35,5 mmol), con las modificaciones de que la reacción se detuvo después de 1 hora y se añadió sulfato de magnesio a la mezcla antes de la filtración. Se aisló 3-[(3-amino-2-cloroquinolin-4-il)amino]propan-1-ol (10 g) en forma de un aceite ámbar y se combinó con material preparado en experimentos separados.

15

Parte C

20 Se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (25 g, 155 mmol) a una disolución de 3-[(3-amino-2-cloroquinolin-4-il)amino]propan-1-ol (26 g, 0,010 mol) en THF (140 ml) y se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 1,1'-carbonyldiimidazol (25 g) y piridina (50 ml) adicionales, se calentó la reacción a 90°C durante 3 horas y se dejó enfriar. Se enfrió la reacción a 0°C y se añadió agua (300 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos y se formó un precipitado. Se aisló el precipitado por filtración y se lavó con agua, proporcionando 38 g de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de 3-(4-cloro-2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propilo en forma de un sólido blanco.

Parte D

25 Se añadió hidróxido de sodio acuoso (700 ml, 2 N) a una suspensión agitada de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de 3-(4-cloro-2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propilo (38 g, 0,010 mol) en metanol (100 ml), se agitó la disolución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente y se ajustó entonces a pH 7 con la adición de ácido cítrico acuoso al 10% p/p. Se formó un precipitado y se agitó la mezcla durante una noche. Se aisló el precipitado por filtración y se lavó con acetonitrilo, proporcionando 24 g de 4-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol.

Parte E

30 Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (III) (7,9 g, 52 mmol) a una disolución agitada de 4-cloro-1-(3-hidroxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (12 g, 43 mmol) en DMF (150 ml) y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. El análisis de CL/EM indicó la presencia de material de partida, y se añadió oxiclورو de fósforo (III) adicional (7,9 g). Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente y se enfrió entonces aproximadamente a 0°C. Se añadió lentamente agua (300 ml) y se formó un precipitado. Se agitó la mezcla durante varios minutos y se aisló el precipitado por filtración, se lavó con agua y dietiléter y se secó en horno a vacío, proporcionando 8,2 g de 4-cloro-1-(3-cloropropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol.

35

Parte F


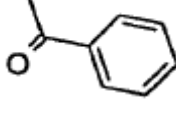
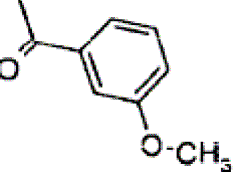
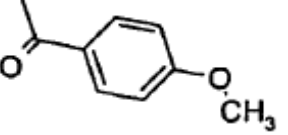
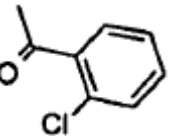
5 Se añadieron 4-cloro-1-(3-cloropropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (2,6 g, 8,8 mmol) y amoníaco (65 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y calentó en horno a 150°C durante 4 días, se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con 20% de metanol en diclorometano). Se trituró el sólido resultante (2 g) con etanol caliente, se recogió por filtración y se lavó con dietiléter, proporcionando 1,24 g de 4-amino-1-(3-aminopropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol.

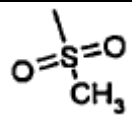
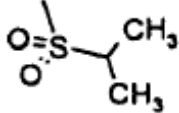
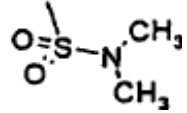
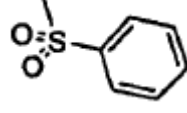
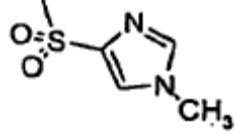
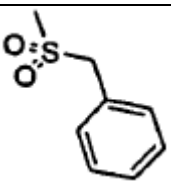
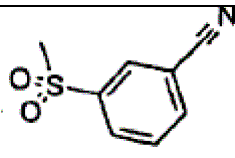
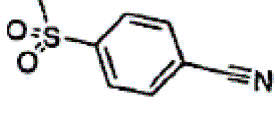
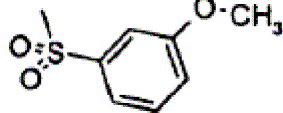
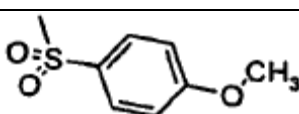
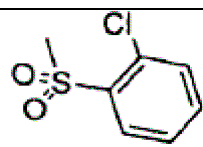
Parte G

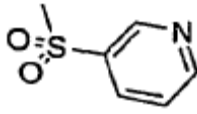
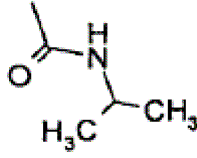
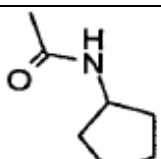
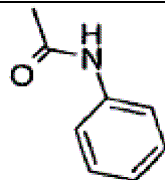
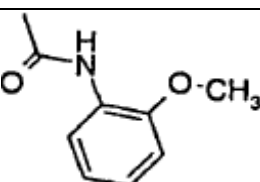
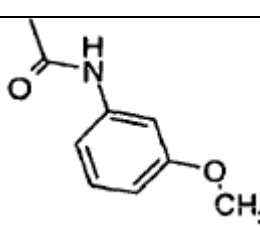
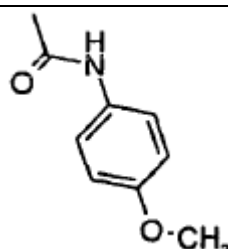
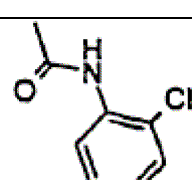
10 Se añadieron un cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, isocianato o cloruro de carbonilo indicados en la tabla siguiente (0,11 mmol, 1,1 equivalentes) a un tubo de ensayo que contenía una disolución de *N,N*-diisopropiletilamina (42 µl, 0,24 mmol) y 4-amino-1-(3-aminopropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (25,8 mg, 0,100 mmol) en DMA (1 ml). Se tapó entonces el tubo y se agitó con vórtex a temperatura ambiente. Se añadieron dos gotas de agua al tubo de ensayo y se retiró el disolvente por centrifugación a vacío. Se purificaron los compuestos por HPLC prep. según el método descrito en los Ejemplos 8-55. La tabla siguiente muestra el reactivo usado para cada ejemplo, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

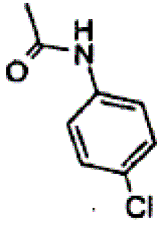
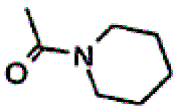
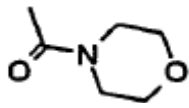
15

Ejemplos 62-88

| Ejemplo | Reactivo | R | Masa medida (M+H) |
|---------|-----------------------------|--|-------------------|
| 62 | Ninguno |  | 258,1354 |
| 63 | Cloruro de benzoílo |  | 362,1588 |
| 64 | Cloruro de 3-metoxibenzoílo |  | 392,1723 |
| 65 | Cloruro de 4-metoxibenzoílo |  | 392,1720 |
| 66 | Cloruro de 2-clorobenzoílo |  | 396,1202 |

| | | | |
|------------------|--|--|----------|
| 67 | Cloruro de metanosulfonilo |  | 336,1131 |
| 68 | Cloruro de isopropilsulfonilo |  | 364,1430 |
| 69 | Cloruro de dimetilsulfamoilo |  | 365,1402 |
| 70 | Cloruro de bencenosulfonilo |  | 398,1273 |
| 71 | Cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo |  | 402,1340 |
| 72 | Cloruro de α-toluenosulfonilo |  | 412,1429 |
| 73 ¹⁾ | Cloruro de 3-cianobencenosulfonilo |  | 423,1237 |
| 74 ¹⁾ | Cloruro de 4-cianobencenosulfonilo |  | 423,1263 |
| 75 | Cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo |  | 428,1390 |
| 76 | Cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo |  | 428,1392 |
| 77 | Cloruro de 2-clorobencenosulfonilo |  | 432,0896 |

| | | | |
|----|---|--|----------|
| 78 | Hidrocloruro de cloruro de 3-piridinsulfonilo |  | 399,1214 |
| 79 | Isocianato de isopropilo |  | 343,1893 |
| 80 | Isocianato de ciclopentilo |  | 369,2038 |
| 81 | Isocianato de fenilo |  | 377,1714 |
| 82 | Isocianato de 2-metoxifenilo |  | 407,1855 |
| 83 | Isocianato de 3-metoxifenilo |  | 407,1834 |
| 84 | Isocianato de 4-metoxifenilo |  | 407,1842 |
| 85 | Isocianato de 2-clorofenilo |  | 411,1320 |

| | | | |
|----|----------------------------------|--|----------|
| 86 | Isocianato de 4-clorofenilo |  | 411,1330 |
| 87 | Cloruro de 1-piperidincarbonilo |  | 369,2029 |
| 88 | Cloruro de 4-morfolinilcarbonilo |  | 371,1829 |

¹⁾ No dentro de las reivindicaciones

Ejemplos 89-129

Parte A

5 Se añadió trietilamina (31 g, 0,31 mol) a una disolución de 2,4-dicloro-3-nitroquinolina (50 g de material puro al 90%) en DMF anhidra (400 ml). Se añadió 4-amino-1-butanol (21 ml, 0,23 mol) en porciones durante un periodo de 10 minutos, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche y se repartió entre agua desionizada (1,5 l) y acetato de etilo (800 ml). Se separó la fase orgánica y se formó un precipitado. Se recogió el precipitado por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida, proporcionando un sólido. Se secaron los dos sólidos a vacío, proporcionando 44,34 g de 4-(2-cloro-3-nitroquinolin-4-ilamino)butan-1-ol.

10 Parte B

15 Se añadió trietilamina (83 ml, 0,60 mol) a una disolución de 4-(2-cloro-3-nitroquinolin-4-ilamino)butan-1-ol (44,34 g, 149,9 mmol). Se añadió lentamente una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (100 g de una disolución al 50% p/p en tolueno, 0,33 mol) en DMF (60 ml) y se agitó entonces la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo adicional (50 g de una disolución al 50% p/p en tolueno) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo adicional (100 g de una disolución al 50% p/p en tolueno, 0,33 mol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Finalmente, se añadieron trietilamina (83 ml, 0,60 mol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (100 g de una disolución al 50% p/p en tolueno, 0,33 mol) adicionales y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se filtró la mezcla de reacción para retirar el sólido y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en cloroformo (250 ml) y se lavó secuencialmente la disolución resultante con cloruro de amonio acuoso al 5% p/p (3 x 150 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se secó adicionalmente el sólido resultante a vacío y se pasó a través de una capa de gel de sílice (eluyendo con diclorometano), proporcionando 56,04 g de *N*-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butil]-2-cloro-3-nitroquinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo.

25 Parte C

Se usó el método de la parte B del Ejemplo 1 para hidrogenar *N*-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butil]-2-cloro-3-nitroquinolin-4-amina (56,04 g, 136,7 mmol), con las modificaciones de que se dejó procesar la reacción durante 3 días. Se aisló *N*^f-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butil]-2-cloroquinolin-3,4-diamina (50,96 g) en forma de un aceite gris verdoso.

Parte D

30 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (32,6 g, 201 mmol) a una disolución de *N*^f-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butil]-2-cloroquinolin-3,4-diamina (50,96 g, 134,1 mmol), THF (250 ml) y piridina (250 ml), se calentó la reacción a 80°C durante una noche y se dejó enfriar. Se retiraron los productos volátiles a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (600 ml), se lavó secuencialmente la disolución resultante con salmuera (2 x 400 ml) y agua (2 x 400 ml) y se concentró entonces a presión reducida. Se trituró el sólido resultante con dietiléter (1 l), se recogió por filtración, se lavó con dietiléter (800 ml) y se secó a vacío durante 30 minutos, proporcionando 28,39 g de 1-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butil]-4-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol en forma de un sólido blanco.

Parte E

Se añadieron 1-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)butil]-4-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (5,0 g, 12 mmol) y amoníaco (200 ml de una disolución 7 N en metanol) a un recipiente de alta presión, que se selló y calentó en horno a 150°C durante 5 días, se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. Se trituró el producto bruto con hexano durante 15 minutos y se aisló el sólido resultante por filtración, se lavó con hexano (500 ml) y se secó a vacío, proporcionando 3,53 g de 4-amino-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol en forma de un sólido gris claro.


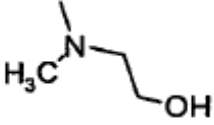
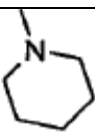
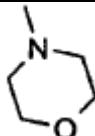
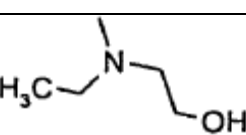
Parte F

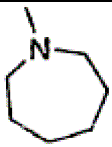
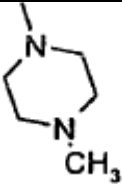
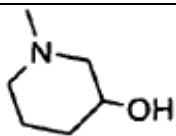
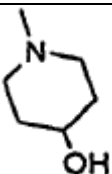
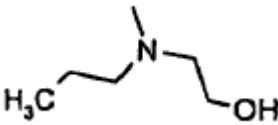
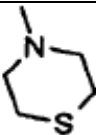
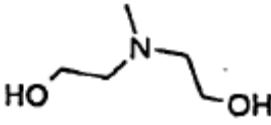
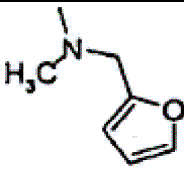
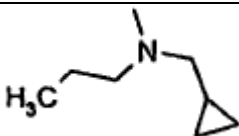
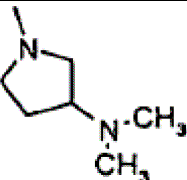
Se añadió cloruro de tionilo (1,1 ml, 15 mmol) a una disolución de 4-amino-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (3,5 g, 13 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 ml) y se agitó la reacción a 50°C durante una noche. Se presentó un sólido, que se recogió por filtración y se lavó con dietiléter (de 500 a 600 ml), proporcionando 3,24 g de 4-amino-1-(4-clorobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol en forma de un sólido gris claro.

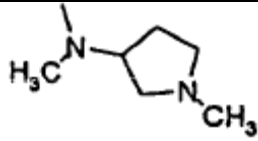
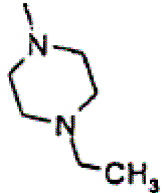
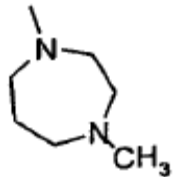
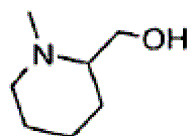
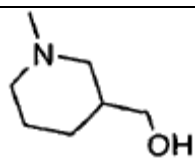
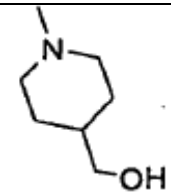
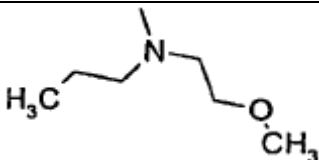
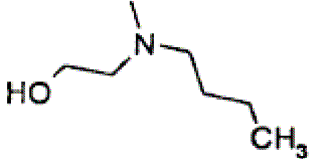

Parte G

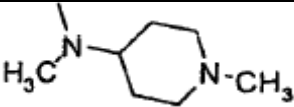
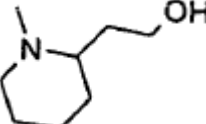
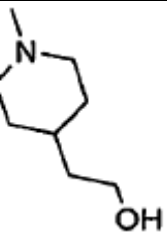
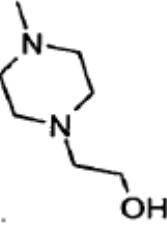

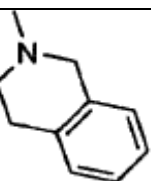
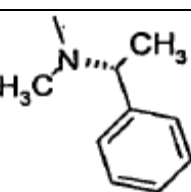
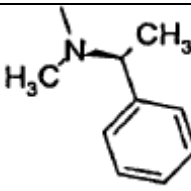
Se añadió una amina indicada en la tabla siguiente (0,15 mmol, 1,5 equivalentes) a un tubo de ensayo que contenía una disolución de *N,N*-diisopropiletilamina (50,4 µl, 0,29 mmol) y 4-amino-1-(4-clorobutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol (29,1 mg, 0,100 mmol) en DMA (1 ml). Se tapó entonces el tubo y se calentó a 70°C durante una noche. El análisis por CL/EM indicó la presencia de material de partida, y se calentó cada tubo a 85°C durante 70 horas. Se retiró el disolvente por centrifugación a vacío. Se purificaron los compuestos por HPLC prep. según el procedimiento descrito en los Ejemplos 8-55. La tabla siguiente muestra el reactivo usado para cada ejemplo, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

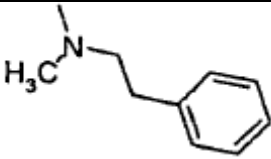
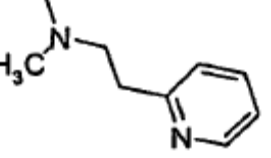
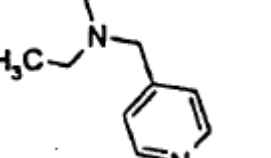
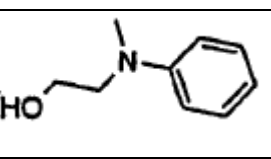
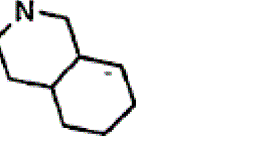
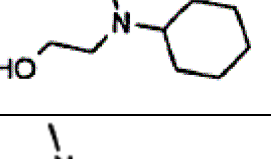
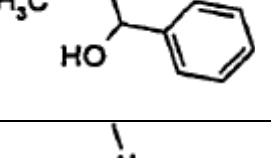
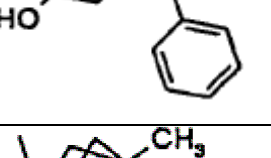
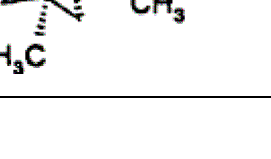
Ejemplos 89-129

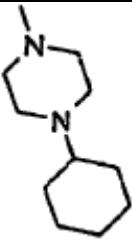
| Ejemplo | Reactivo | R | Masa medida (M+H) |
|---------|----------------------|--|-------------------|
| | Ninguno |  | 291,1011 |
| 89 | 2-(Metilamino)etanol |  | 330,1917 |
| 90 | Piperidina |  | 340,2159 |
| 91 | Morfolina |  | 342,1935 |
| 92 | 2-Etilaminoetanol |  | 344,2098 |

| | | | |
|------------------|--|--|----------|
| 93 | Hexametenimina |  | 354,2290 |
| 94 | 1-Metilpiperazina |  | 355,2263 |
| 95 | 3-Hidroxi piperidina |  | 356,2075 |
| 96 | 4-Hidroxi piperidina |  | 356,2084 |
| 97 | 2- (Propilamino)etanol |  | 358,2240 |
| 98 | Tiomorfolina |  | 358,1685 |
| 99 ¹⁾ | Dietanolamina |  | 360,2058 |
| 100 | <i>N</i> -Metilfurfurilamina |  | 366,1954 |
| 101 | <i>N</i> -Propilciclopropanometilamina |  | 368,2451 |
| 102 | 3-(Dimetilamino)pirrolidina |  | 369,2390 |

| | | | |
|-----|---|--|----------|
| 103 | <i>N,N'</i> -Dimetil-3-aminopirrolidina |  | 369,2429 |
| 104 | <i>N</i> -Etilpiperazina |  | 369,2435 |
| 105 | <i>N</i> -Metilhomopiperazina |  | 369,2408 |
| 106 | 2-Piperidinmetanol |  | 370,2253 |
| 107 | 3-(Hidroximetil)piperidina |  | 370,2218 |
| 108 | 4-(Hidroximetil)piperidina |  | 370,2214 |
| 109 | <i>N</i> -(2-Metoxietil)- <i>N</i> -propilamina |  | 372,2387 |
| 110 | <i>N,N</i> -Butiletanolamina |  | 372,2402 |
| 111 | 3-Azabicclo[3.2.2]nonano |  | 380,2464 |

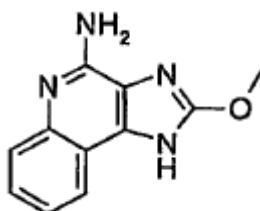
| | | | |
|-----|--|--|----------|
| 112 | 1-Metil-4-(metilamino)piperidina |  | 383,2569 |
| 113 | 2-Piperidinetanol |  | 384,2388 |
| 114 | 4-Piperidinetanol |  | 384,2377 |
| 115 | <i>N</i> -(2-Hidroxietyl)piperazina |  | 385,2347 |
| 116 | 2-(<i>N</i> -Amilamino)etanol |  | 386,2575 |
| 117 | 1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina |  | 388,2156 |
| 118 | (<i>R</i>)-(+)- <i>N</i> -Metil-1-feniletilamina |  | 390,2317 |
| 119 | (<i>S</i>)-(+)- <i>N</i> -Metil-1-feniletilamina |  | 390,2321 |

| | | | |
|-------------------|--|--|----------|
| 120 | <i>N</i> -Metilfenetilamina |  | 390,2254 |
| 121 | 2-(2-Metilaminoetil)piridina |  | 391,2275 |
| 122 | 4-(Etilaminometil)piridina |  | 391,2264 |
| 123 | <i>N</i> -Feniletanolamina |  | 392,2104 |
| 124 | Decahidroisoquinolina |  | 394,2645 |
| 125 | <i>N</i> -Ciclohexiletanolamina |  | 398,2541 |
| 126 ¹⁾ | <i>DL</i> - α -(Metilaminometil)bencilalcohol |  | 406,2273 |
| 127 | <i>N</i> -Benciletanolamina |  | 406,2227 |
| 128 | 1,3,3-Trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano |  | 408,2798 |

| | | | |
|-----|------------------------|---|----------|
| 129 | 1-Ciclohexilpiperazina |  | 423,2834 |
|-----|------------------------|---|----------|

¹⁾ No dentro de las reivindicaciones

Ejemplo 130

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

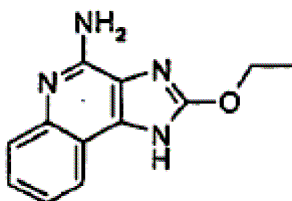
5 Parte A

Se añadió ortocarbonato de tetrametilo (1,24 ml, 9,3 mmol) a una suspensión de 2-cloroquinolin-3,4-diamina, véase la patente de EE.UU. nº 5.756.747 (Gerster) Ejemplo 30, (1,5 g, 7,75 mmol) en ácido acético (8 ml) y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por CL/EM indicó que la reacción estaba incompleta, y se añadió ortocarbonato de tetrametilo adicional (0,5 equivalentes). Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). Se ajustó la mezcla a pH 7 con la adición de hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se añadió diclorometano (100 ml) a la mezcla y se formó un precipitado. Se aisló el precipitado mediante filtración, proporcionando 1,13 g de 4-cloro-2-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido gris.

Parte B

Se añadió 4-cloro-2-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (700 mg) a un recipiente de alta presión con amoniaco (40 ml de una disolución 7 N en metanol), el recipiente se selló y calentó a 150°C durante 24 horas y entonces se dejó enfriar. Se concentraron los contenidos a presión reducida. Se purificó el producto bruto dos veces mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano en primer lugar con un gradiente de 0:0:100 a 0,3:4,7:95 y en segundo lugar con un gradiente de 0:0:100 a 0,2:3,8:96), proporcionando 20 mg de 2-metoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido blanco. Se purificó adicionalmente el compuesto por HPLC prep. según el método descrito en los Ejemplos 8-55. La masa exacta observada (M + H) para la sal de trifluoroacetato aislada era de 215,0931.

Ejemplo 131

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

25 Parte A

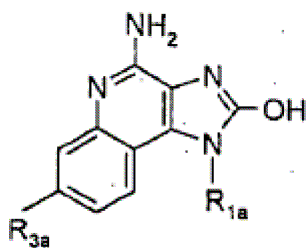
Se usó el método descrito en la parte A del Ejemplo 132 con las siguientes modificaciones. Se usó ortocarbonato de tetraetilo (1,95 ml, 9,3 mmol) en lugar de ortocarbonato de tetrametilo. Cuando la reacción estaba incompleta después de agitar durante una noche, no se añadió ortocarbonato de tetraetilo adicional, sino que la reacción se calentó en lugar de ello durante una noche a 40°C. El producto no precipitó cuando se añadió diclorometano, y se separó la fase de diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 720 mg de 4-cloro-2-etoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un polvo blanco.

Parte B

- 5 Se añadió 4-cloro-2-etoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (500 mg) a un recipiente de alta presión con amoníaco (40 ml de una disolución 7 N en metanol) y el recipiente se selló y calentó a 150°C durante una noche. El análisis de CL/EM indicó la presencia de material de partida y se calentó la reacción a 150°C durante 4 horas adicionales, se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto dos veces mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (cartucho de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio acuoso:metanol:diclorometano en un gradiente de 0:0:100 a 0,4:7,6:92), proporcionando 52 mg de 2-etoxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido blanco. EM *m/z* 229,17 (M +H).

Compuestos ejemplares

- 10 Ciertos compuestos ejemplares, incluyendo algunos de los descritos anteriormente en los Ejemplos, tienen la siguiente fórmula (I_c) y un sustituyente R_{1a} y R_{3a} mostrados en la siguiente tabla, en la que algunas líneas de la tabla coinciden con la fórmula (I_c) para representar una realización específica de la invención.



| R _{1a} | R _{3a} |
|---|------------------------------------|
| Bencilo | Hidrógeno |
| 4-Metoxibencilo | Hidrógeno |
| 1-Feniletilo | Hidrógeno |
| Piridin-3-ilmetilo | Hidrógeno |
| Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo | Hidrógeno |
| Bencilo | Piridin-3-ilo |
| 4-Metoxibencilo | Piridin-3-ilo |
| 1-Feniletilo | Piridin-3-ilo |
| Piridin-3-ilmetilo | Piridin-3-ilo |
| Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo | Piridin-3-ilo |
| Bencilo | 3-Hidroxifenilo ¹⁾ |
| 4-Metoxibencilo | 3-Hidroxifenilo ¹⁾ |
| 1-Feniletilo | 3-Hidroxifenilo ¹⁾ |
| Piridin-3-ilmetilo | 3-Hidroxifenilo ¹⁾ |
| Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo | 3-Hidroxifenilo ¹⁾ |
| Bencilo | 4-Hidroximetilfenilo ¹⁾ |
| 4-Metoxibencilo | 4-Hidroximetilfenilo ¹⁾ |
| 1-Feniletilo | 4-Hidroximetilfenilo ¹⁾ |
| Piridin-3-ilmetilo | 4-Hidroximetilfenilo ¹⁾ |
| Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo | 4-Hidroximetilfenilo ¹⁾ |
| Bencilo | Benciloxilo |

| | |
|--------------------------------|-------------|
| 4-Metoxibencilo | Benciloxilo |
| 1-Feniletilo | Benciloxilo |
| Piridin-3-ilmetilo | Benciloxilo |
| Tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo | Benciloxilo |

¹⁾ No dentro de las reivindicaciones

Se ha encontrado que los compuestos de la invención modulan la biosíntesis de citocinas al inducir la producción de interferón α o interferón α y factor de necrosis tumoral α en células humanas cuando se ensayan usando uno de los métodos descritos a continuación.

5 Inducción de citocina en células humanas

Se usa un sistema de ensayo de células sanguíneas humanas *in vitro* para valorar la inducción de citocina. La actividad está basada en la medida de interferón α y factor de necrosis tumoral α (IFN- α y TNF- α , respectivamente) secretados en medios de cultivo como se describe por Testerman *et al.* en "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", *Journal of Leukocyte Biology*, 58, 365-372 (septiembre de 1995).

10 Preparación de células sanguíneas para cultivo

Se recoge sangre completa de donantes humanos sanos por venopunción en tubos Vacutainer o jeringuillas que contienen EDTA. Se separan las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de la sangre completa por centrifugación en gradiente de densidad usando HISTOPAQUE-1077 (Sigma, St. Louis, MO) o Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences Piscataway, NJ). Se diluye la sangre 1:1 con disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) o disolución salina equilibrada de Hank (HBSS). Como alternativa, se dispone la sangre completa en tubos fritos de centrifuga Accuspin (Sigma) o LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL) que contienen un medio de gradiente de densidad. Se recoge la capa de PBMC, se lava dos veces con DPBS o HBSS y se resuspende a 4×10^6 células/ml en RPMI completo. Se añade la suspensión de PBMC a placas de cultivo de tejido estériles de fondo plano de 96 pocillos que contienen un volumen igual de medios completos RPMI que contienen compuesto de ensayo.

20 Preparación de compuesto

Se solubilizan los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debería superar una concentración final del 1% para adición a los pocillos de cultivo. Se ensayan generalmente los compuestos a concentraciones en el intervalo de 30-0,014 μM . Los controles incluyen muestras de células con solo medios, muestras de células con solo DMSO (sin compuesto) y muestras de células con compuesto de referencia.

25 Incubación

Se añade la disolución de compuesto de ensayo 60 μM al primer pocillo que contiene RPMI completo y se hacen diluciones 3x en los pocillos. Se añade entonces la suspensión de PBMC a los pocillos a igual volumen, llevando las concentraciones de compuesto de ensayo al intervalo deseado (habitualmente 30-0,014 μM). La concentración final de la suspensión de PBMC es de 2×10^6 células/ml. Se cubren las placas con tapas de plástico estériles, se mezclan suavemente y se incuban entonces de 18 a 24 horas a 37°C en atmósfera de 5% de dióxido de carbono.

Separación

Después de la incubación, se centrifugan las placas durante 10 minutos a 1000 rpm (aproximadamente 200 x g) a 4°C. Se retira el sobrenadante de cultivo exento de células y se transfiere a tubos de polipropileno estériles. Se mantienen las muestras a -30 a -70°C hasta el análisis. Se analizan en las muestras IFN- α por ELISA y TNF- α por ensayo IGEN/BioVeris.

Análisis de interferón α y factor de necrosis tumoral α

Se determina la concentración de IFN- α con un ELISA de sándwich colorimétrico multisubtipo humano (número de catálogo 41105) de PBL Biomedical Laboratories, Piscataway, NJ. Los resultados se expresan en pg/ml.

Se determina la concentración de TNF- α por un inmunoensayo ORIGEN M-Series y se lee en un analizador IGEN M-8 de BioVeris Corporation, anteriormente conocida como IGEN International, Gaithersburg, MD. El inmunoensayo usa un par de anticuerpos de captura y detección de TNF- α (números de catálogo AHC3419 y AHC3712) de Biosource International, Camarillo, CA. Los resultados se expresan en pg/ml.

Datos de ensayo y análisis

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

El análisis de datos tiene dos etapas. En primer lugar, se resta el mayor de DMSO medio (pocillos de control de DMSO) de fondo experimental (habitualmente 20 pg/ml para IFN- α y 40 pg/ml para TNF- α) de cada lectura. Si resulta algún valor negativo de la resta del fondo, se reseña la lectura como “*”, y se registra como no detectable fiablemente. En cálculos y estadísticas posteriores, “*” se trata como un cero. En segundo lugar, se multiplican todos los valores con el fondo restado por una relación de ajuste simple para reducir la variabilidad de experimento a experimento. La relación de ajuste es el área del compuesto de referencia en el nuevo experimento dividido entre el área esperada del compuesto de referencia basado en los últimos 61 experimentos (lecturas no ajustadas). Esto da como resultado el escalado de la lectura (eje y) para los nuevos datos sin cambiar la forma de la curva de dosis-respuesta. El compuesto de referencia usado es 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α , α -dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etanol hidratado (patente de EE.UU. n° 5.352.784; Ejemplo 91) y el área esperada es la suma de los valores de dosis medianos de los últimos 61 experimentos.

La concentración eficaz mínima se calcula basándose en los resultados con fondo restado y ajustados por referencia para un experimento y compuesto dado. La concentración eficaz mínima (μ mol) es la menor de las concentraciones de compuesto ensayado que induce una respuesta a una concentración de citocina fijada para la citocina ensayada (habitualmente 20 pg/ml para IFN- α y 40 pg/ml para TNF- α). La respuesta máxima es la cantidad máxima de citocina (pg/ml) producida en la dosis-respuesta.

Inducción de citocina en células humanas (cribado de alto rendimiento)

El método de ensayo de inducción de citocina en células humanas descrito anteriormente se modificó como sigue para cribado de alto rendimiento.

20 Preparación de células sanguíneas para cultivo

Se recoge sangre completa de donantes humanos sanos por venopunción en tubos Vacutainer o jeringuillas que contienen EDTA. Se separan las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de la sangre completa por centrifugación en gradiente de densidad usando HISTOPAQUE-1077 (Sigma, St. Louis, MO) o Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences Piscataway, NJ). Se dispone la sangre completa en tubos fritos de centrifuga Accuspin (Sigma) o LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL) que contienen medio de gradiente de densidad. Se recoge la capa de PBMC, se lava dos veces con DPBS o HBSS y se resuspende a 4×10^6 células/ml en RPMI completo (2 veces la densidad celular final). Se añade la suspensión de PBMC a placas de cultivo de tejido estériles de fondo plano de 96 pocillos.

Preparación de compuesto

30 Se solubilizan los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO). Se ensayan generalmente los compuestos a concentraciones en el intervalo de 30-0,014 μ M. Los controles incluyen muestras de células con solo medios, muestras de células con solo DMSO (sin compuesto) y muestras de células con un compuesto de referencia 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α , α -dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etanol hidratado (patente de EE.UU. n° 5.352.784; Ejemplo 91) en cada placa. Se añade la disolución de compuesto de ensayo a 7,5 mM al primer pocillo de una placa de dosificación y se hacen diluciones en serie 3x para las 7 concentraciones posteriores en DMSO. Se añaden entonces 35 medios RPMI completos a las diluciones de compuesto de ensayo para alcanzar una concentración de compuesto final 2 veces mayor (60-0,028 μ M) que el intervalo de concentración ensayado final.

Incubación

40 Se añade entonces la disolución de compuesto a pocillos que contienen la suspensión de PBMC, llevando las concentraciones de compuesto de ensayo al intervalo deseado (habitualmente 30-0,014 μ M) y la concentración de DMSO a 0,4%. La concentración final de suspensión de PBMC es de 2×10^6 células/ml. Se cubren las placas con tapas de plástico estériles, se mezclan suavemente y se incuban entonces durante 18 a 24 horas en atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

45 Separación

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

Análisis de interferón α y factor de necrosis tumoral α

Las placas MULTI-SPOT de MSD contienen en cada pocillo anticuerpos de captura de TNF- α humano e IFN- α humano que se han prerrecubierto en puntos específicos. Cada pocillo contiene cuatro puntos: un punto de anticuerpo de captura de TNF- α humano (MSD), un punto de anticuerpo de captura de IFN- α humano (PBL Biomedical Laboratories,

Piscataway, NJ) y dos puntos de seroalbúmina bovina inactivos. El par de anticuerpos de captura y detección de TNF- α humano es de MesoScale Discovery. El anticuerpo multisubtipo de IFN- α humano (PBL Biomedical Laboratories) captura todos los subtipos de IFN- α excepto IFN- α F (IFNA21). Los patrones consisten en TNF- α (R&D Systems, Minneapolis, MN) e IFN- α (PBL Biomedical Laboratories) humanos recombinantes. Se añaden las muestras y patrones separadamente en el momento del análisis a cada placa de MSD. Se usan dos anticuerpos de detección de IFN- α humano (nº de cat. 21112 y 21100, PBL) en una relación de 2:1 (peso:peso) entre sí para determinar las concentraciones de IFN- α . Se marcan los anticuerpos de detección específicos de citocina con el reactivo SULFO-TAG (MSD). Después de añadir los anticuerpos de detección marcados con SULFO-TAG a los pocillos, se leen los niveles de electroquimioluminiscencia de cada pocillo usando un SECTOR HTS READER de MSD. Los resultados se expresan en pg/ml tras el cálculo con patrones de citocinas conocidos.

Datos de ensayo y análisis

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

Se efectúa un escalado de tipo placa en un experimento dado dirigido a reducir la variabilidad interplaca asociada en el mismo experimento. En primer lugar, se resta el mayor de DMSO mediano (pocillos de control de DMSO) o fondo experimental (habitualmente 20 pg/ml para IFN- α y 40 pg/ml para TNF- α) de cada lectura. Los valores negativos que pueden resultar de la resta del fondo se fijan en cero. Cada placa de un experimento dado tiene un compuesto de referencia que sirve como control. Este control se usa para calcular el área bajo la curva esperada mediana para todas las placas del ensayo. Se calcula un factor de escalado de tipo placa para cada placa como la relación del área del compuesto de referencia en la placa particular al área esperada mediana para todo el experimento. Se multiplican entonces los datos de cada placa por un factor de escalado de tipo placa para todas las placas. Se reseñan solo los datos de placas que porten un factor de escalado de entre 0,5 y 2,0 (para ambas citocinas IFN- α , TNF- α). Los datos de placas con factores de escalado fuera del intervalo anteriormente mencionado se vuelven a ensayar hasta que porten factores de escalado dentro del intervalo anteriormente mencionado. El método anterior produce un escalado de los valores de y sin alterar la forma de la curva. El compuesto de referencia usado es 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α , α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidratado (patente de EE.UU. nº 5.352.784; Ejemplo 91). El área esperada mediana es el área mediana para todas las placas que son parte de un experimento dado.

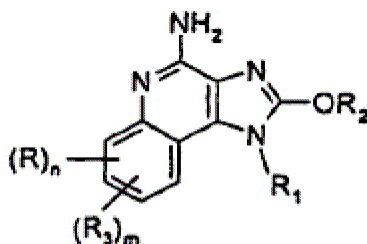
Puede efectuarse también un segundo escalado para reducir la variabilidad interexperimental (entre experimentos múltiples). Se multiplican todos los valores con fondo restado por una sola relación de ajusta para reducir la variabilidad de experimento a experimento. La relación de ajuste es el área del compuesto de referencia en el nuevo experimento dividida entre el área esperada del compuesto de referencia basada en la media de los experimentos previos (lecturas no ajustadas). Esto da como resultado el escalado de la lectura (eje y) para los nuevos datos sin cambiar la forma de la curva de dosis-respuesta. El compuesto de referencia usado es s 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α , α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidratado (patente de EE.UU. nº 5.352.784; Ejemplo 91) y el área esperada es la suma de los valores de dosis medianos de una media de experimentos previos.

La concentración eficaz mínima se calcula basándose en los resultados con fondo restado y ajustados a la referencia para un experimento y compuesto dados. La concentración eficaz mínima (μ mol) es la menor de las concentraciones de compuesto ensayadas que induce una respuesta para una concentración de citocina fija para la citocina ensayada (habitualmente 20 pg/ml para IFN- α y 40 pg/ml para TNF- α). La respuesta máxima es la cantidad máxima de citocina (pg/ml) producida en la dosis-respuesta.

Resultarán evidentes diversas modificaciones y alteraciones de esta invención para los especialistas en la materia sin apartarse del alcance de esta invención. Debería entenderse que esta invención no pretende estar indebidamente limitada por las realizaciones ilustrativas y ejemplos expuestos en la presente memoria, y que dichos ejemplos y realizaciones se presentan solo a modo de ejemplo, pretendiendo que el alcance de la invención esté limitado solo por las reivindicaciones expuestas en la presente memoria como sigue.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

5 R_2 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilenilo C_{2-4} y alcoxi C_{1-4} -alquilenilo C_{2-4} ;

R se selecciona del grupo consistente en:

halógeno,

hidroxilo,

alquilo,

10 alquenilo,

halogenoalquilo,

alcoxilo,

alquiltio, y

- $N(R_9)_2$;

15 n es un entero de 0 a 4;

R_1 se selecciona del grupo consistente en:

hidrógeno,

- $CH(R_{11})-Ar$,

- $CH(R_{11})-Ar'-R_4$,

20 - $CH(R_{11})-Ar'-Y-R_4$,

- $CH(R_{11})-Ar'-CH(R_{11})-Y-R_4$,

- $CH(R_{11})-Ar'-R_5$,

- $CH(R_{11})-Ar'-CH(R_{11})-R_5$,

- X_1-Het , y

25 - $X_1-N(R_8)-Q-R_4$;

Ar se selecciona del grupo consistente en arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alquenilo, alcoxilo, metilendioxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino;

30 Ar' se selecciona del grupo consistente en arileno y heteroarileno, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alquenilo, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino y dialquilamino;

Het es heterociclilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxilo, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

X₁ es alquileo C₁₋₆ que está opcionalmente interrumpido con uno o más grupos -O-;

5 R₁₁ se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R₃ se selecciona del grupo consistente en:

-Z-R₄,

-Z-X-R₄,

-Z-X-Y-R₄,

10 -Z-X-Y-X-Y-R₄, y

-Z-X-R₅;

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

15 X se selecciona del grupo consistente en alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno, en los que los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con grupos arileno, heteroarileno o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y se selecciona del grupo consistente en:

-O-,

-S(O)₀₋₂-,

-S(O)₂-N(R₈)-,

20 -C(R₆)-,

-C(R₆)-O-,

-O-C(R₆)-,

-O-C(O)-O-,

-N(R₈)-Q-,

25 -C(R₆)-N(R₈)-,

-O-C(R₆)-N(R₈)-,

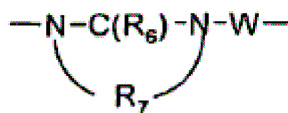
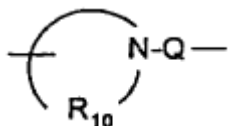
-C(R₆)-N(OR₉)-,

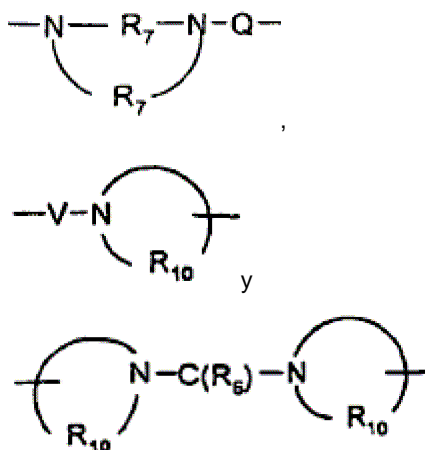
-O-N(R₈)-Q-,

-O-N=C(R₄)-,

30 -C(=N-O-R₈)-,

-CH(-N(-O-R₈)- Q-R₄)-,

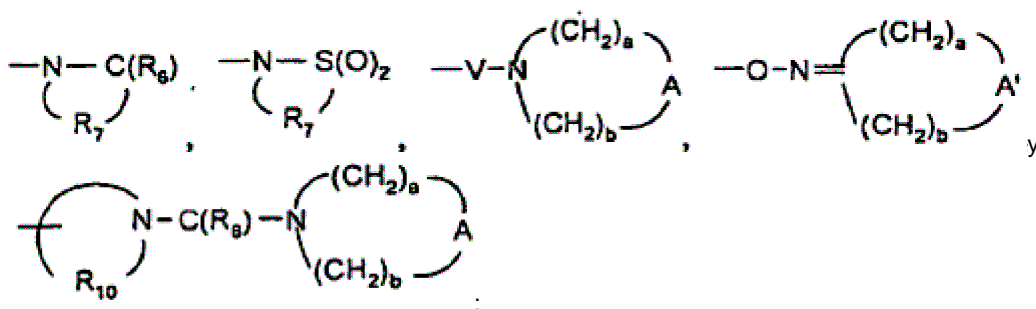




Z es un enlace u -O-;

- 5 R_4 se selecciona del grupo consistente en alquilo, arilo, arilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo, en los que los grupos alquilo, arilo y heteroarilo están cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo y halógeno;

R_5 se selecciona del grupo consistente en:



10

R_6 se selecciona del grupo consistente en =O y =S;

R_7 es alquilenilo C_{2-7} ;

R_8 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , hidroxialquilenilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-C10} -alquilenilo C_{1-10} , arilalquilenilo C_{1-10} y heterarilalquilenilo C_{1-10} ;

- 15 R_9 se selecciona del grupo consistente en hidrógeno y alquilo;

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

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

A' se selecciona del grupo consistente en $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-N(-Q-R_4)-$ y $-CH_2-$;

- 20 Q se selecciona del grupo consistente en un enlace, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_2$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-S-$ y $-C(R_6)-N(OR_9)-$;

V se selecciona del grupo consistente en $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ y $-S(O)_2-$;

W se selecciona del grupo consistente en un enlace, $-C(O)-$ y $-S(O)_2-$; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 25 2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que:

- (a) R_2 es hidrógeno; o
 (b) R_2 es etilo o propilo y R_1 es hidrógeno.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2(a), en el que R₁ es -CH(R₁₁)-Ar.
4. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2(a), en el que R₁ es -CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-Y-R₄.
5. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2(a), en el que R₁ es -CH(R₁₁)-Ar'-CH(R₁₁)-R₅.
6. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2(a), en el que R₁ es -X₁-N(R₈)-Q-R₄.
- 5 7. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2(a), en el que R₁ es -X₁-Het.
8. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2(a), en el que R₁ es tetrahidropiraniometilo.
9. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que:
 - (a) n es 0 y R₃ es piridin-3-ilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroximetilfenilo o benciloxilo;
 - (b) m es 0, y R es hidroxilo; o
 - 10 (c) m y n son ambos 0.
10. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que n es 0 y R₃ está en la posición 7.
11. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo consistente en 4-amino-1-bencil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol, 4-amino-1-(1-feniletíl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol, 4-amino-1-(4-metoxibencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol y 4-amino-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
 12. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-amino-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 13. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto es *N*-[3-(4-amino-2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 - 20 14. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto es *N*-[3-(4-amino-2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]-(1-metiletíl)sulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 15. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto es *N*-[3-(4-amino-2-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]piperidin-1-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 - 25 16. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que el compuesto es 4-amino-1-(3-aminometilbencil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un portador farmacéuticamente aceptable.
 18. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en una cantidad eficaz, o una composición farmacéutica de la reivindicación 17, para uso en la profilaxis y el tratamiento de una enfermedad vírica o
 - 30 una enfermedad neoplásica en un animal.