

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 358**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010 E 10771770 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2496576**

54 Título: **Derivados de imidazo[4,5-c]quinolina como inhibidores de los bromodominios**

30 Prioridad:

05.11.2009 GB 0919423

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

07.03.2014

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, PA 19102, US**

72 Inventor/es:

**BOUILLOT, ANNE, MARIE, JEANNE;
DONCHE, FREDERIC;
GELLIBERT, FRANCOISE, JEANNE;
LAMOTTE, YANN y
MIRGUET, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 446 358 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

Derivados de imidazo[4,5-c]quinolina como inhibidores de los bromodominios

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y a su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

10 Los genomas de los organismos eucariotas están muy organizados dentro del núcleo de la célula. Las largas cadenas de ADN dúplex envuelven un octómero de proteínas histonas (que lo más habitual es que comprendan dos copias de las histonas H2A, H2B H3 y H4) para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime aún más mediante la agregación y el plegamiento de los nucleosomas para formar una estructura de cromatina muy condensada. Es posible una serie de diferentes estados de condensación, y el grado de compactación de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de la cromatina desempeña un papel fundamental en la regulación de la transcripción de los genes, que no se puede producir de manera eficaz a partir de cromatina muy condensada. La estructura de la cromatina es controlada por 15 una serie de modificaciones posteriores a la traducción en las proteínas histonas, en particular, las histonas H3 y H4, y, más comúnmente, dentro de las colas de las histonas que se extienden más allá de la estructura nuclear nucleosómica. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación y SUMOilación. Estas marcas epigenéticas son escritas y borradas por enzimas específicas, que colocan los marcadores en los restos específicos del interior de la cola de la histona, formando con ello un código epigenético que es interpretado 20 posteriormente por la célula para permitir la regulación de genes específicos de la estructura de cromatina y, de este modo, de la transcripción.

25 La acetilación de la histona se asocia más generalmente con la activación de la transcripción de genes, pues la modificación debilita la interacción del ADN y el octómero de histona, cambiando la electrostática. Además de este cambio físico, determinadas proteínas se unen a restos de lisina acetilados dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son distintos dominios pequeños (~110 aminoácidos) del interior de las proteínas que se unen a restos de lisina acetilados comúnmente, pero no exclusivamente, en el contexto de las histonas. Hay una familia de aproximadamente 50 proteínas conocidas por contener bromodominios, y tienen una amplia selección de funciones dentro de la célula.

30 La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos restos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción. Se ha publicado que BRD2 y BRD3 se asocian con las histonas a lo largo de los genes transcritos activamente y pueden estar implicadas en la facilitación de la elongación transcripcional (Leroy *et al.*, *Mol. Cell.* 2008 3 (1): 51-60), mientras que BRD4 parece estar implicada en el reclutamiento del complejo pTEF-β en genes inducibles, lo que resulta en la fosforilación de la ARN polimerasa y el aumento del rendimiento de la transcripción (Hargreaves *et al.*, *Cell*, 2009 138(1): 129-145). También se ha publicado que BRD4 o BRD3 se pueden fusionar con NUT (proteína nuclear del testículo) formando nuevos oncogenes de fusión, BRD4-NUT o BRD3-NUT, en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French *et al.*, *Cancer Research*, 2003, 63, 304-307 y French *et al.*, *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22(20), 4135-4139). Los datos sugieren que las proteínas de fusión BRD-NUT contribuyen a la carcinogénesis (*Oncogene*, 2008, 27, 2237-2242). BRD-t se expresa únicamente en los testículos y en los ovarios. Se ha publicado que todos los miembros de la familia tienen alguna función en el control o la ejecución de los aspectos del ciclo celular, y se ha demostrado que permanecen formando complejos con los cromosomas durante la división celular, lo que sugiere un papel en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas para atar sus genomas a la cromatina de la célula huésped como parte del proceso de la replicación viral (You *et al.*, *Cell*, 2004 117(3): 349-60).

La solicitud de patente japonesa JP2008-156311 desvela un derivado de bencimidazol, que se dice que es un agente de unión al bromodominio BRD2, que tiene utilidad con respecto a la infección/proliferación viral.

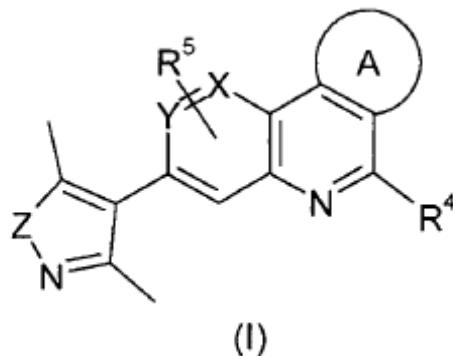
50 La solicitud de patente WO2009084693A1 desvela una serie de derivados de tienotriazolodiazepieno, que se dice que inhiben la unión entre una histona acetilada y una proteína que contiene bromodominios, que se dice que son útiles como agentes contra el cáncer.

El documento WO2007075468 desvela 1H-imidazo[4,5-c]quinolinas y 1H-imidazo[4,5-c][1,5]naftiridinas útiles en el tratamiento de enfermedades que incluyen enfermedades virales y neoplásicas.

55 Se ha encontrado una nueva clase de compuestos que inhiben la unión de los bromodominios con sus proteínas acetiladas afines, más particularmente una clase de compuestos que inhiben la unión de los bromodominios de la familia BET con los restos de lisina acetilados. En lo que sigue, dichos compuestos se denominarán "inhibidores de bromodominios".

Sumario de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, más particularmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



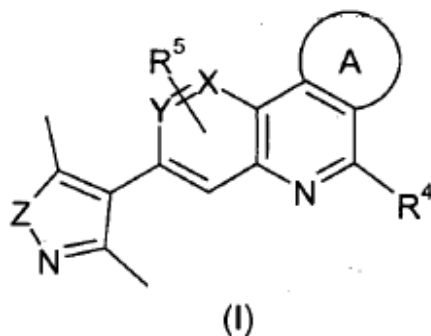
5 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

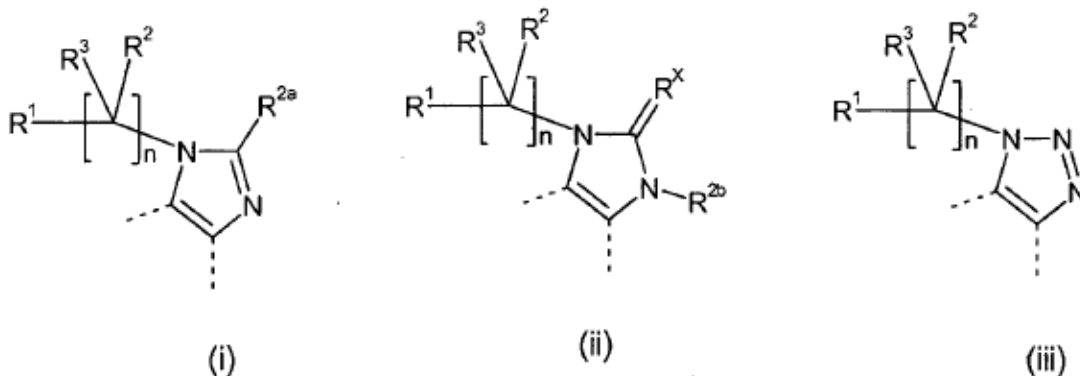
Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos:



en la que:

- A es un grupo seleccionado de entre los siguientes:



- X representa CH o N;
 - Y representa CH o N, con la condición de que cuando X es N, Y es CH;
 - R^x representa O o S;
 - R¹ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclilo de 5 o 6 miembros, un grupo aromático o un grupo heteroaromático, en el que el grupo aromático o el grupo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre:

halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfoniloxi C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilsulfonamido C₁₋₄;
- 5
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 - R^{2a} representa:

H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, (CH₂)_mciano, (CH₂)_mOH, (CH₂)_malcoxi C₁₋₆, (CH₂)_mhaloalcoxi C₁₋₆, (CH₂)_mhaloalquil C₁₋₆(CH₂)_mC(O)NR^aR^b, (CH₂)_mNR^aR^b, (CH₂)_mC(O)CH₃, (CHR⁶)_pfenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano-haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (CHR⁶)_pheteroaromático o (CHR⁶)_pheterociclilo,

en los que
R^a representa H, alquilo C₁₋₆ o heterociclilo;
R^b representa H o alquilo C₁₋₆ o
R^a y R^b, junto con el N al que están unidos, forman un heterociclilo 5 o 6 miembros;
- 10
- R^{2b} representa H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)₂alcoxi C₁₋₆, (CH₂)₂ciano o (CH₂)_mfenilo, (CH₂)₂heterociclilo;
 - R³ representa hidrógeno;
 - R⁴ representa hidrógeno, ciano o alquilo C₁₋₆;
 - Z representa O; o cuando R⁴ representa hidrógeno y A es un grupo seleccionado de entre (i) o (ii) y en el que R^x representa O, Z puede representar además NH;
- 15
- R⁵ representa hidrógeno o alcoxi C₁₋₆;
 - R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 - m representa 1, 2 o 3;
 - n representa 0, 1 o 2; y
 - p representa 0, 1 o 2.
- 20
- 25
- 30
- Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo aromático" se refiere a un grupo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros tal como fenilo, o un grupo aromático bicíclico de 8 a 11 miembros tal como naftilo, indenilo o azuleno.
- Como se usa en el presente documento, heterociclilo se refiere a un anillo no aromático, saturado o insaturado de 5 o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre O, N y S. Los ejemplos de heterociclilos incluyen morfolinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo y piperazinilo.
- 35
- Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heteroaromático" se refiere a un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros en el que 1, 2, 3, 4 de los átomos de carbono están sustituidos con un heteroátomo seleccionado de manera independiente de entre O, S y N; o un grupo aromático bicíclico de 8 a 11 miembros en el que 1, 2, 3, 4 o 5 de los átomos de carbono están sustituidos con un heteroátomo seleccionado de manera independiente de entre O, S y N.
- 40
- Los ejemplos de grupos heteroaromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros incluyen pirrolinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, pirimidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos bicíclicos de 8 a 11 miembros incluyen 6*H*-tien[2,3-*b*]pirrolilo, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-*b*][1,3]tiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazolilo, benzoxazolilo, por ejemplo, benzoxazol-2-ilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo.
- 45
- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1 y, como máximo, 6 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, isobutilo, isopropilo, *t*-butilo y 1,1-dimetilpropilo.
- 50
- Los ejemplos de cicloalquilos C₃₋₆ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 55
- Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1 y, como máximo, 6 átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" como se usa

en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a los elementos flúor, cloro, bromo y yodo, por ejemplo, flúor, cloro y bromo.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o los sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución, a menos que se indique lo contrario. Cuando el sustituyente está en un anillo que comprende un heteroátomo, el sustituyente puede estar situado en un carbono o un heteroátomo, si este último es apropiado.

En una realización, X es CH.

- 10 En una realización Y es CH.

En una realización Z es O.

En otra realización Z es NH (y, por consiguiente, R⁴ representa hidrógeno, A es un grupo seleccionado de entre (i) o (ii) como se ha definido anteriormente, y R^x representa O).

En una realización, R^x es O.

- 15 En una realización, n es 0 o 1, tal como 1.

En una realización, A es un grupo de fórmula (i) o (ii) como se ha descrito anteriormente.

- 20 Los ejemplos representativos de R¹ incluyen piridinilo, tal como piridin-2-ilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos tales como 1 sustituyente, en el que dichos sustituyentes se seleccionan de manera independiente de entre metilo, *t*-butilo, fluoro, cloro y -OCF₃. Los sustituyentes opcionales en el fenilo pueden estar, por ejemplo, en la posición *orto* o *para*.

En una realización, R¹ es un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄. En una realización, el grupo heteroaromático es piridilo. En una realización adicional, el grupo heteroaromático se selecciona de entre furanilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirazinilo y pirimidinilo.

- 25 En una realización, n es 0 y R¹ es fenilo sustituido con alquilo C₁₋₆ (tal como fenilo sustituido con *t*-butilo) o fenilo sustituido con haloalcoxi C₁₋₆ (tal como OCF₃).

En una realización n es 1 y R¹ es fenilo no sustituido.

En una realización n es 1 o 2, tal como 1, y R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, 1 o 2 halógenos tales como cloro y/o flúor.

- 30 En una realización, R² es hidrógeno o metilo.

En una realización R² es H, alquilo C₁₋₃, (CH₂)_mOH, (CH₂)_malcoxi C₁₋₃, (CH₂)_mNR^aR^b o (CHR⁶)_pheterociclilo, en el que

- 35 R^a representa H, alquilo C₁₋₃ o heterociclilo;
 R^b representa H o alquilo C₁₋₃ o
 R^a y R^b junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros;
 R⁶ representa H o alquilo C₁₋₃;
 m representa 1, 2 o 3; y
 p representa 0, 1, 2.

En una realización, R^{2a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ tal como metilo, isopropilo o *t*-butilo o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ tal como -(CH₂)₂OCH₃.

- 40 En una realización, R^{2a} es tetrahidropiranilo.

En una realización, R^{2b} es hidrógeno.

En una realización, R^{2b} es (CH₂)₂alcoxi C₁₋₆ tal como (CH₂)₂OMe.

En una realización, R^a y R^b, junto con el N al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros tal como morfolina, piperidina o pirrolidina.

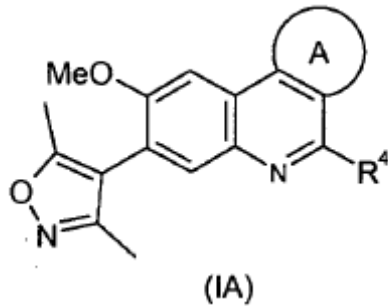
- 45 En una realización, R⁴ es hidrógeno.

En una realización, R⁵ es hidrógeno o -OCH₃ tal como -OCH₃.

En una realización, X es CH, Y es CH y R⁵ es -OCH₃, por ejemplo, en la posición 8.

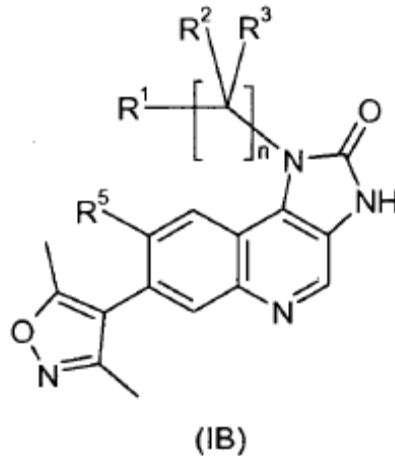
En una realización X es N, Y es CH y R⁵ es -OCH₃, por ejemplo, en la posición 8.

En una realización, los compuestos de la presente invención tienen una fórmula (IA):



5 en la que A y R⁴ son como se han definido para la fórmula (I).

En una realización, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula (IB):



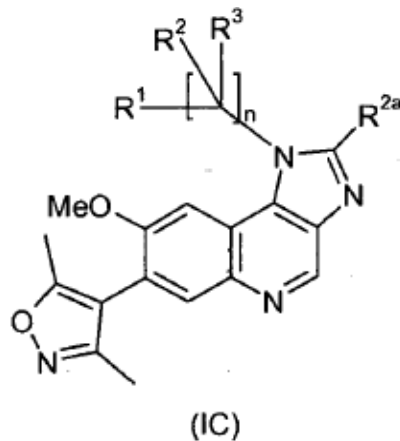
en la que R¹, R², R³, R⁵ y n son como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

En el presente aspecto de la invención, n puede representar, por ejemplo, 1.

10 En el presente aspecto de la invención, R¹ puede representar, por ejemplo, piridinilo tal como piridin-2-ilo o fenilo.

En el presente aspecto de la invención, R⁵ puede representar, por ejemplo, -OCH₃.

En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula (IC):



en la que R¹, R², R³, R^{2a} y n se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

Se ha de entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos adecuados, convenientes y preferidos descritos anteriormente en el presente documento. Por lo tanto, todas las características y realizaciones de fórmula (I) se pueden aplicar a las fórmulas (IA), (IB) y (IC).

- 5 Los compuestos específicos de fórmula (I) incluyen los Ejemplos 1 a 226 como se describe en el presente documento o una sal de los mismos, en particular, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, se proporciona un compuesto que es 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1R)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona o una sal del mismo. En otra realización, se proporciona un compuesto que es 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1R)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, se proporciona un compuesto que es 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1R)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

Se apreciará que la presente invención abarca compuestos de fórmula (I) en forma de la base libre y de sales de los mismos, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Debido a su posible uso en medicina, es deseable que las sales de los compuestos de fórmula (I) sean farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido o de base. Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor, sea capaz de proporcionarse (directa o indirectamente). En una realización, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor, sea capaz de proporcionarse (directa o indirectamente). Para una revisión de las sales adecuadas, véase Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19, (1977). Por lo general, las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar fácilmente usando una base o un ácido deseado según sea apropiado. La sal resultante puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

Una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se puede formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con una base orgánica o inorgánica adecuada, (por ejemplo, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado, dando la sal de adición de base que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina y N-metil-D-glucamina.

Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se puede formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutamaico, aspártico, *p*-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, dando la sal que, por lo general, se aísla, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, *p*-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalensulfonato) o hexanoato.

Se pueden usar otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), y se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

La invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I).

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar, o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Para formar solvatos, se pueden usar disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar puentes de hidrógeno tales como agua, xileno, N-metil-pirrolidinona, metanol y etanol. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero sin limitación, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) están dentro del ámbito de la invención.

La invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de los solvatos de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) se pueden caracterizar y diferenciar usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, diagramas de difracción de rayos X en polvo (DRXP), espectros infrarrojos (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMN de estado sólido).

Ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más átomos quirales de manera que se puedan formar isómeros ópticos, por ejemplo, enantiómeros o diastereoisómeros. Por consiguiente, la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de fórmula (I) ya sea como isómeros individuales aislados que estén sustancialmente libres del otro isómero (es decir, puros) o como mezclas (es decir, racematos y mezclas racémicas). Un isómero individual aislado que está sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) se puede aislar de manera que esté presente menos del 10 %, particularmente menos del aproximadamente 1 %, por ejemplo, menos del aproximadamente el 0,1 % del otro isómero.

La separación de los isómeros se puede realizar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC.

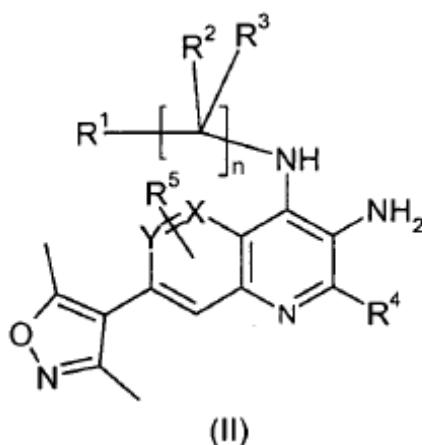
Pueden existir ciertos compuestos de fórmula (I) en una de varias formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) ya sea como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

Se apreciará de lo anteriormente expuesto que, dentro del ámbito de la invención, se incluyen solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable definida previamente seguirá teniendo el significado definido anteriormente, salvo que se indique lo contrario. A continuación, se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y, a continuación, en los ejemplos de trabajo, se preparan compuestos específicos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos procedimientos forman aspectos adicionales de la presente invención.

A lo largo de la memoria descriptiva, las fórmulas generales están designadas por números romanos (I), (II), (III), (IV) etc.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en la que Z representa O; procedimiento que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



en la que X, Y, R¹, R² y R³ son como se han definido para los compuestos de fórmula (I) con:

- a) R^{2a}COOH, R^{2a}CHO o R^{2a}COCl, en los que R^{2a} es como se ha definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I), o
- b) (*t*-butilOCO)₂O o
- c) CS₂ o
- d) NaNO₂,

en condiciones apropiadas.

La Etapa a) se puede efectuar por calentamiento a reflujo en un disolvente adecuado tal como ácido acético.

Cuando $R^{2a}COOH$ es el reactivo, antes de calentar a reflujo en ácido acético, se puede requerir la activación del material de partida con un reactivo tal como HOBT. La reacción de acoplamiento se puede realizar en presencia de un agente de acoplamiento tal como EDCI y una base orgánica tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico polar tal como diclorometano.

- 5 Cuando se emplea un cloruro de ácido $R^{2a}COCl$, antes de calentar a reflujo en ácido acético, se permite que el cloruro de ácido reaccione con el compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente aprótico polar tal como diclorometano en presencia de una base orgánica tal como trietilamina.

10 La Etapa b) se puede realizar a $80\text{ }^{\circ}C$ durante un período de aproximadamente 2 h, seguido del tratamiento a una temperatura elevada, por ejemplo, a $180\text{ }^{\circ}C$ durante un período de aproximadamente 3 h en un disolvente tal como difeniléter.

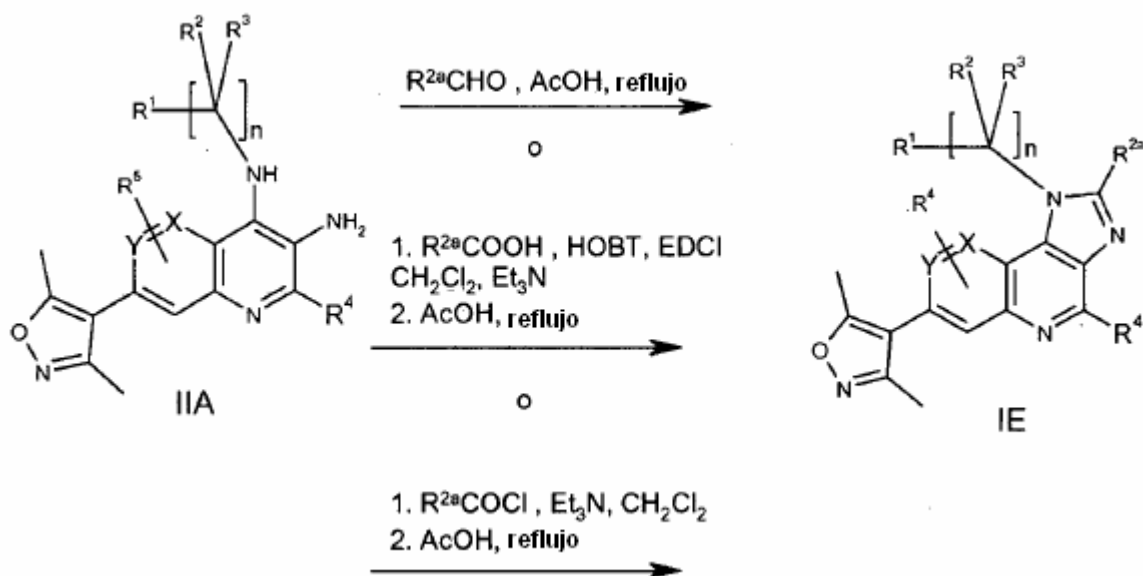
La Etapa c) se puede efectuar a temperaturas elevadas, por ejemplo, superiores a $50\text{ }^{\circ}C$, tal como a $80\text{ }^{\circ}C$, en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de trietilamina en un disolvente adecuado, por ejemplo, un alcohol tal como etanol.

15 La Etapa d) se puede llevar a cabo a baja temperatura, por ejemplo, añadirse nitrito de sodio a $0\text{ }^{\circ}C$, tras lo que se deja calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se continúa la reacción durante aproximadamente 18 h.

En los siguientes esquemas X, Y, R^1 , R^2 y R^3 , n etc. tienen las definiciones que se han dado anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 representa H o alquilo y A es un derivado de imidazol se pueden preparar como se muestra en el siguiente Esquema 1.

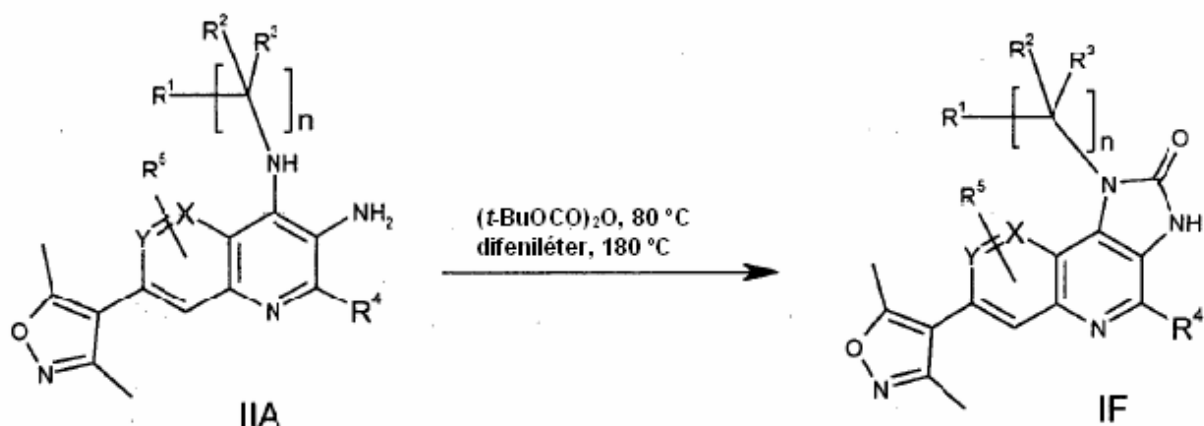
Esquema 1



25 Los derivados de imidazol de fórmula general (IE) se pueden preparar (Esquema 1) mediante la reacción de los derivados de amino (IIA) con aldehídos ($R^{2a}CHO$) en ácido acético a reflujo, o mediante el acoplamiento de los derivados (IIA) con ácido carboxílico de fórmula general $R^{2a}COOH$ con HOBT, EDCI en diclorometano en presencia de trietilamina, seguido de la ciclación en ácido acético a reflujo o del acoplamiento con cloruro de ácido de fórmula general $R^{2a}COCl$ en presencia de trietilamina, seguido de la ciclación en ácido acético a reflujo.

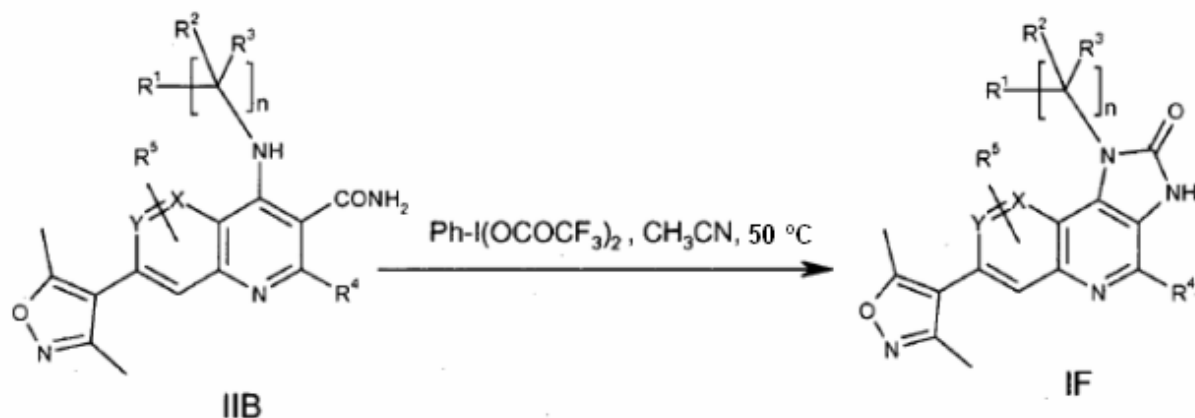
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 representa H o alquilo y A representa un imidazolona se pueden preparar como se muestra en el siguiente Esquema 2.

30

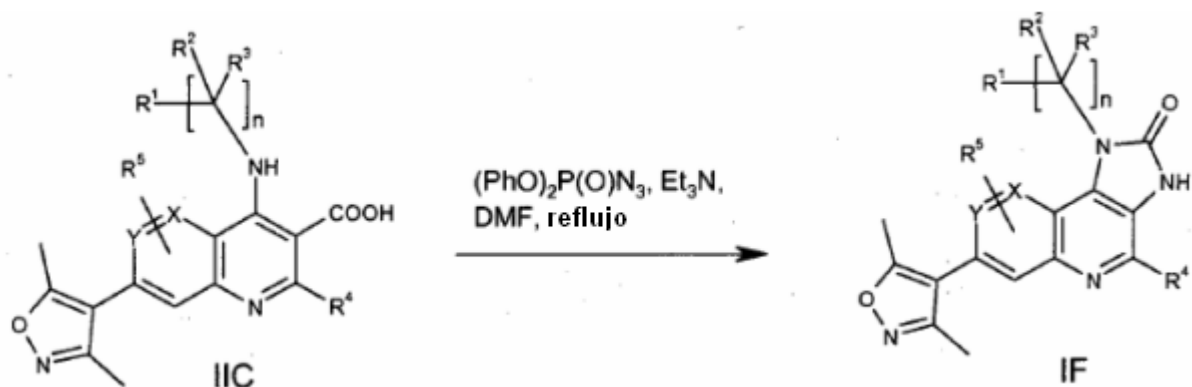
Esquema 2

Los compuestos de imidazolona de fórmula general (IF) se pueden preparar, de acuerdo con el Esquema 2, haciendo reaccionar los compuestos (IIA) con anhídrido de Boc seguido de una ciclación en difeniléter a $180\text{ }^\circ\text{C}$.

- 5 Los compuestos de imidazolona (IF) se pueden preparar usando las condiciones de reordenamiento de tipo Hoffman (Esquema 3). En este caso los compuestos (IIB) se hacen reaccionar con bis(trifluoroacetoxi)yodo]benzeno, dando, tras la ciclación interna, los compuestos de imidazolona (IF).

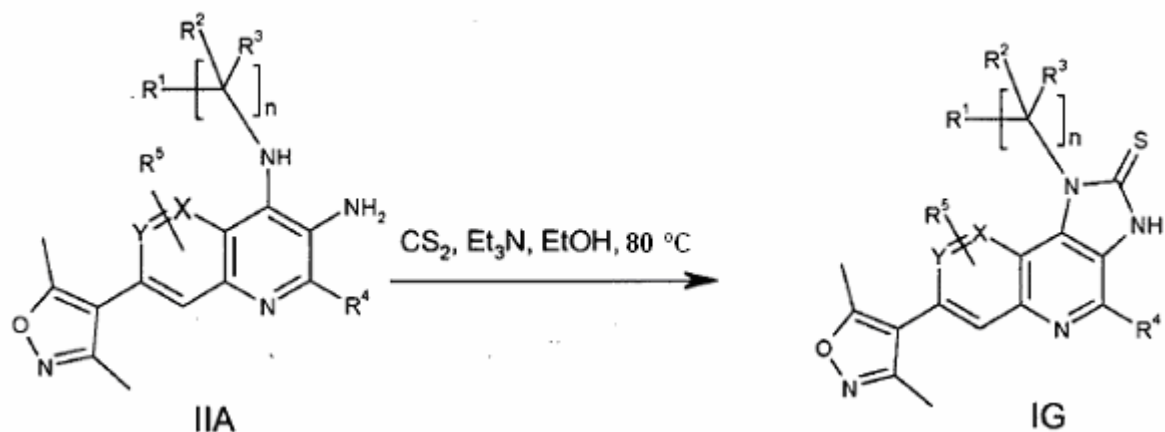
Esquema 3

- 10 Los compuestos de imidazolona (IF) también se pueden preparar usando las condiciones de reordenamiento de Curtius (Esquema 4). En este caso los compuestos de ácido (IIC) se hacen reaccionar con difenilfosforilazida en presencia de trietilamina durante un período de aproximadamente 2 a 18 h, dando los compuestos de imidazolona (IF).

Esquema 4

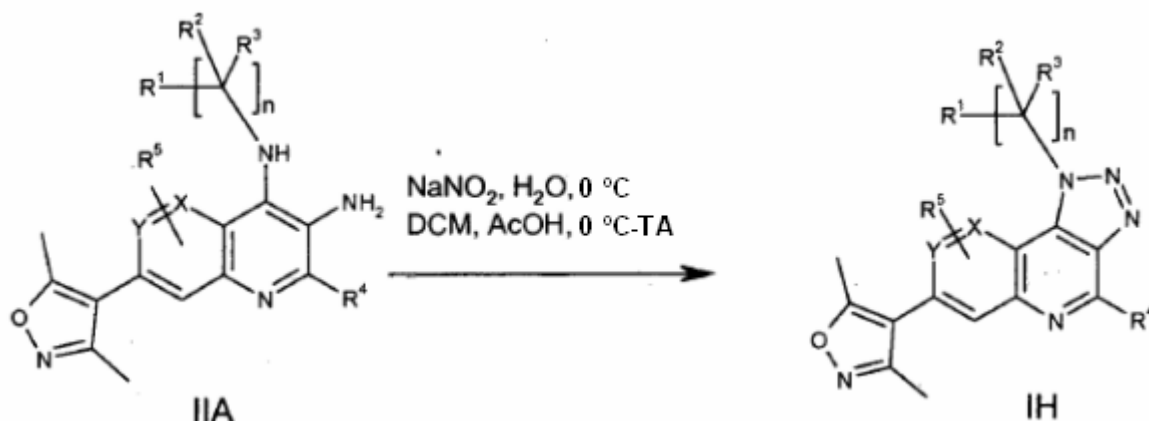
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 es H, y A es un derivado de imidazol-2-tiona se pueden preparar como se muestra en el siguiente Esquema 5.

5

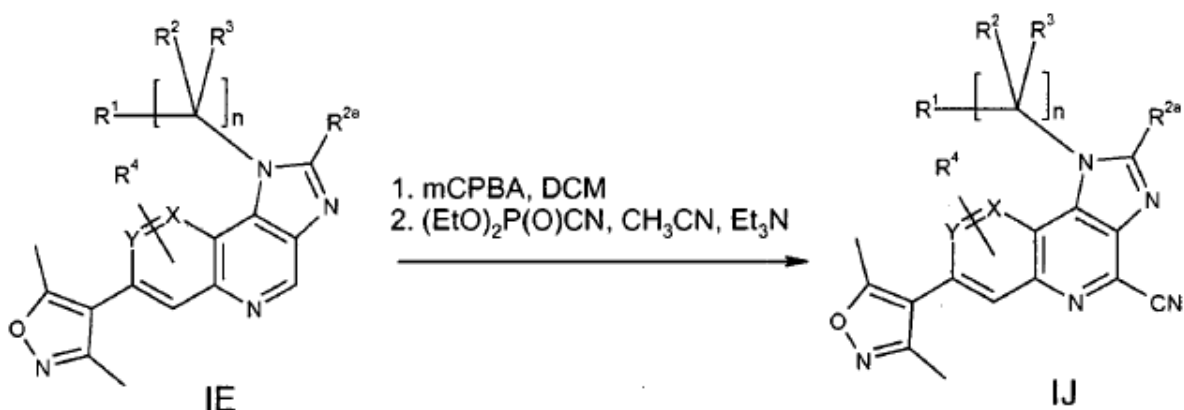
Esquema 5

Los derivados de imidazol-2-tiona de fórmula general (IG) se pueden preparar mediante la reacción de los compuestos de fórmula general (IIA) con disulfuro de carbono en presencia de trietilamina en un disolvente tal como etanol a 60-80 °C durante aproximadamente 18 h.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 es H o alquilo, y A es un derivado de triazol se pueden preparar como se muestra en el siguiente Esquema 6. El derivado de amino (IIA) se hace reaccionar a 0 °C con nitrito de sodio en agua y ácido acético en un disolvente como DMF. A continuación, se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h.

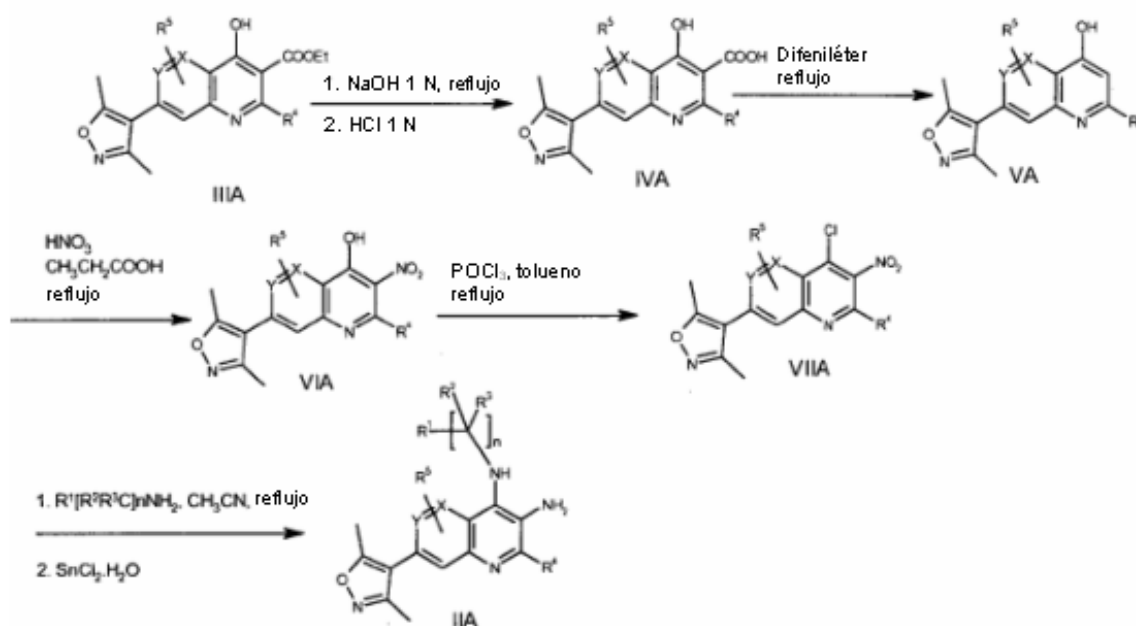
Esquema 6

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 es ciano y A es un derivado de imidazol se pueden preparar como se muestra en el siguiente Esquema 7, usando una reacción de Reissert-Henze modificada (Harusawa, S. *et al.*, *Heterocycles*, 1981, 15, 981-984). Se hace reaccionar el compuesto (IE) con ácido *m*-cloroperbenzoico en diclorometano a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. A continuación, se hace reaccionar el *N*-óxido intermedio resultante con fosforocianidato de dietilo en presencia de trietilamina en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo, y luego se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h.

Esquema 7

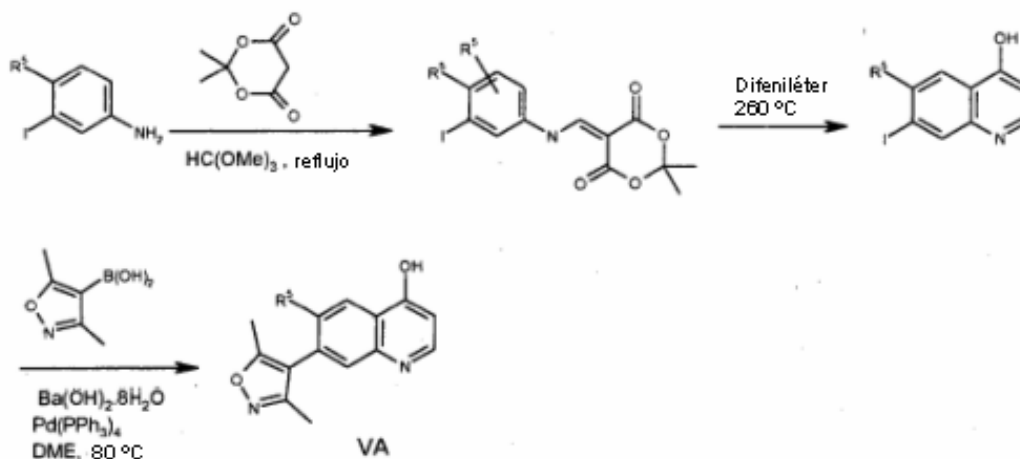
El material de partida (IE) del Esquema 7 se puede preparar mediante un procedimiento análogo al descrito anteriormente en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula general (IIA) en la que R^4 es hidrógeno y alquilo se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 8. Se hacen reaccionar los compuestos (IIIA) con hidróxido de sodio en etanol a reflujo durante 5 h. Después del tratamiento con HCl N, se descarboxilan los compuestos resultantes de fórmula general (VA) en difeniléter a reflujo durante 2 h. Se realiza la nitración de los compuestos (VA) con ácido nítrico en ácido propanoico a temperatura ambiente, seguido del calentamiento de la mezcla de reacción a un intervalo de temperaturas de 100-125 °C durante 1 a 2 h. Se hacen reaccionar los compuestos (VIA) con POCl_3 en tolueno a reflujo durante aproximadamente 18 horas. A continuación, se hacen reaccionar los compuestos de cloro (VIIA) con aminas de fórmula general $\text{R}^1 \text{R}^2\text{R}^3\text{C}_n\text{NH}_2$ en un disolvente tal como acetonitrilo a 60 °C durante 2 h. Luego se pueden reducir los compuestos resultantes con $\text{SnCl}_2, 2\text{H}_2\text{O}$ en etanol/HCl o etanol/THF a una temperatura en el intervalo de 40 °C a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 a 3 h, dando compuestos de fórmula general (IIA).

Esquema 8

Los compuestos de fórmula general (VA) en la que X e Y son CH y R⁴ es hidrógeno también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9.

5

Esquema 9

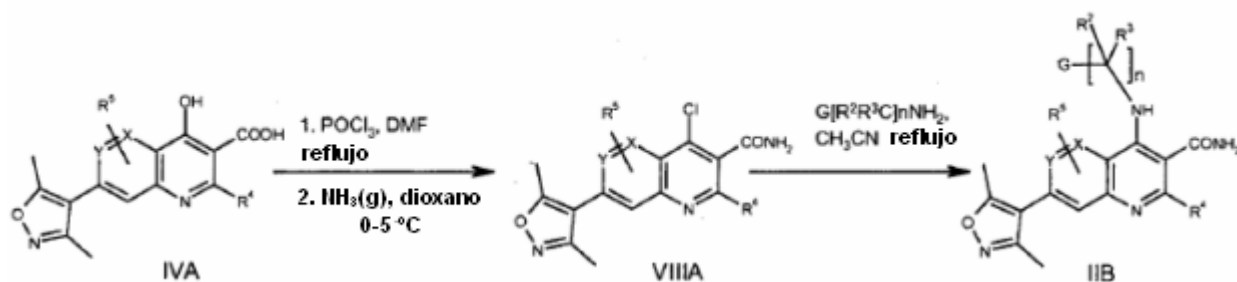
10

Se hacen reaccionar los derivados de la 3-yodo-anilina con el ácido de Meldrum en presencia de ortoformato de metilo a reflujo durante aproximadamente 1 h, seguido de la ciclación en difeniléter hirviendo durante aproximadamente 10 minutos. Los compuestos de fórmula general (VA) en la que R⁴ es alquilo, por ejemplo metilo, se pueden preparar siguiendo la misma ruta sintética mediante la sustitución del ácido de Meldrum con acetoacetato de etilo.

Los compuestos de fórmula VA en la que R⁵ está situado en una posición diferente del anillo se pueden preparar mediante un procedimiento análogo al establecido en el Esquema 8, a partir de materiales de partida apropiados.

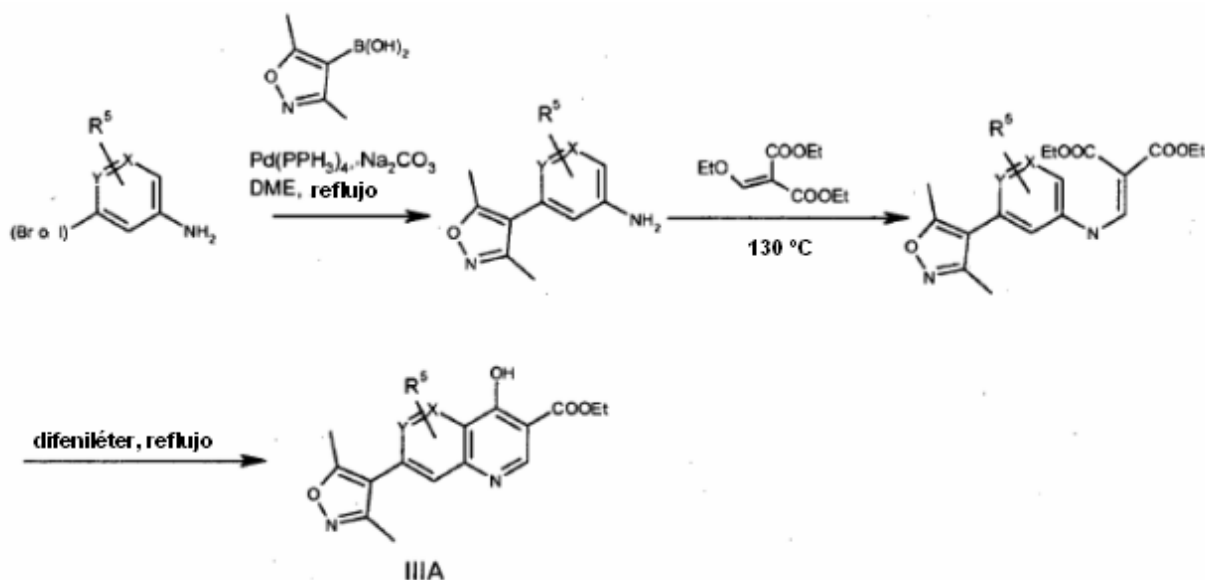
15

Los compuestos de fórmula general (IIB) en la que R⁴ es hidrógeno o alquilo se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 10. Se tratan los compuestos (IVA) con POCl₃ con DMF a reflujo. A continuación, se hacen reaccionar los derivados de 4-cloro-3-cloroacilo correspondientes con amoníaco (g) a 0-5 °C en un disolvente tal como dioxano, obteniéndose los compuestos de carboxamida (VIII A). El acoplamiento con la amina se realizó como se ha descrito previamente para el Esquema 8.

Esquema 10

Los compuestos de fórmula general (IIIA) en la que R^4 es hidrógeno se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 11.

5

Esquema 11

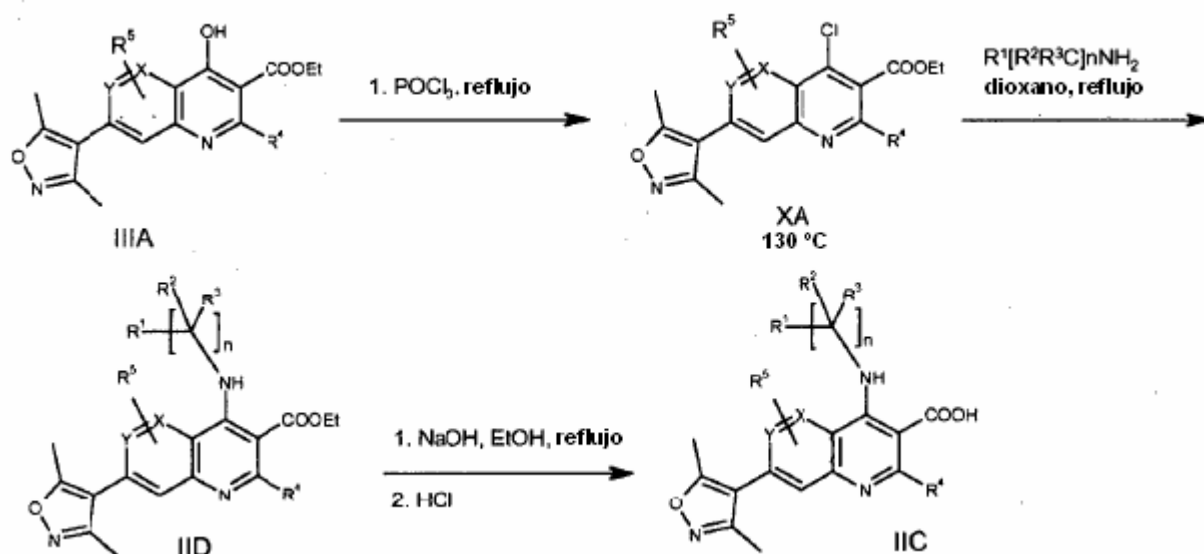
10

El ácido 3,5-dimetilisoxazol-borónico se puede hacer reaccionar con derivados de 3-yodo o 3-bromo usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki, dando los compuestos amino correspondientes. Cuando X e Y son CH, la 3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)anilina se puede hacer reaccionar con etoximetilenmalonato de dietilo a 130°C durante un período en el intervalo de 20 minutos a 1 h. El ([3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]amino)metiliden)-propanodioato de dietilo resultante se puede ciclar en difeniléter a reflujo durante aproximadamente 30 minutos a 1 h (de acuerdo con el procedimiento convencional descrito en *J. Med. Chem.*, 1980, 23, 1358). Se puede aplicar el mismo procedimiento a compuestos de aminopiridina para preparar los compuestos de 1,5-o 1,6-naftiridina.

15

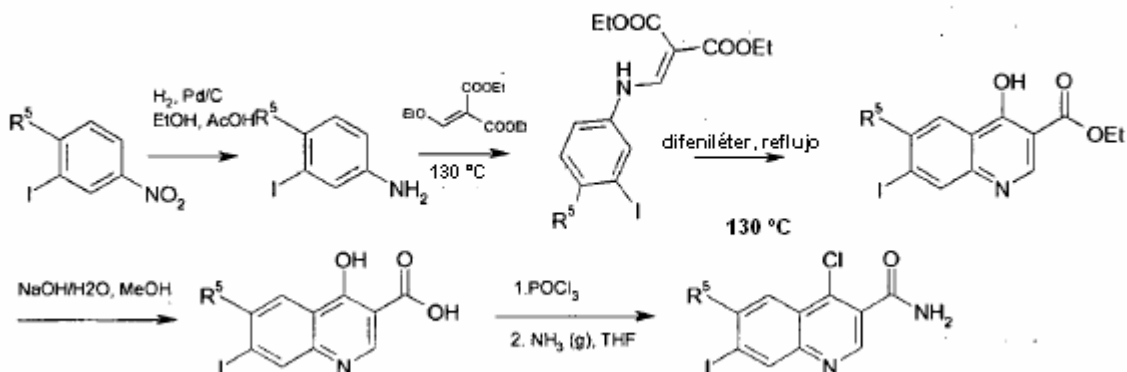
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 es alquilo, por ejemplo, metilo, se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los descritos en el Esquema 11, reemplazando el etoximetilenmalonato de dietilo por acetilmalonato de dietilo.

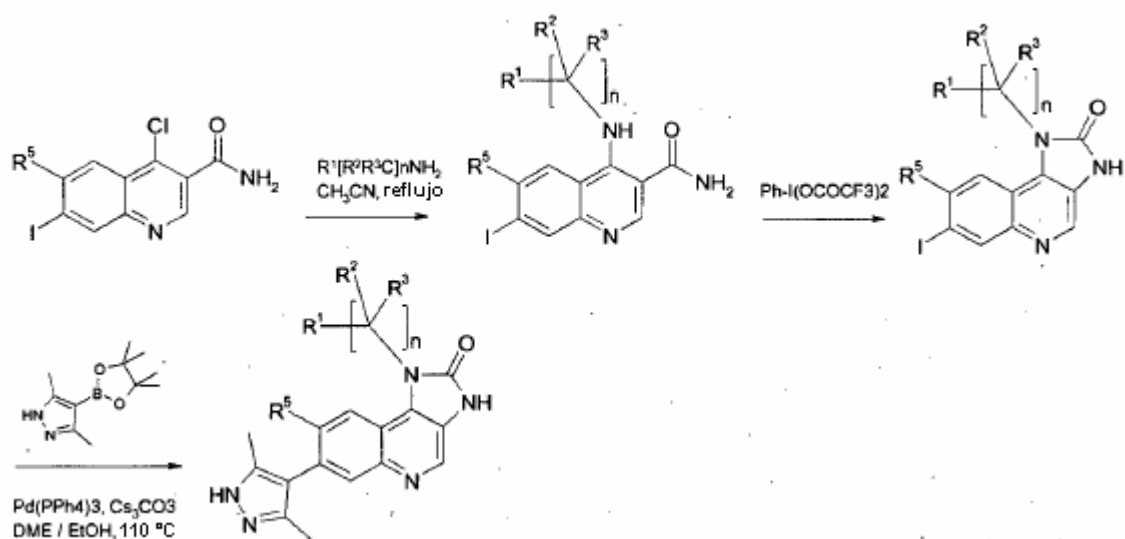
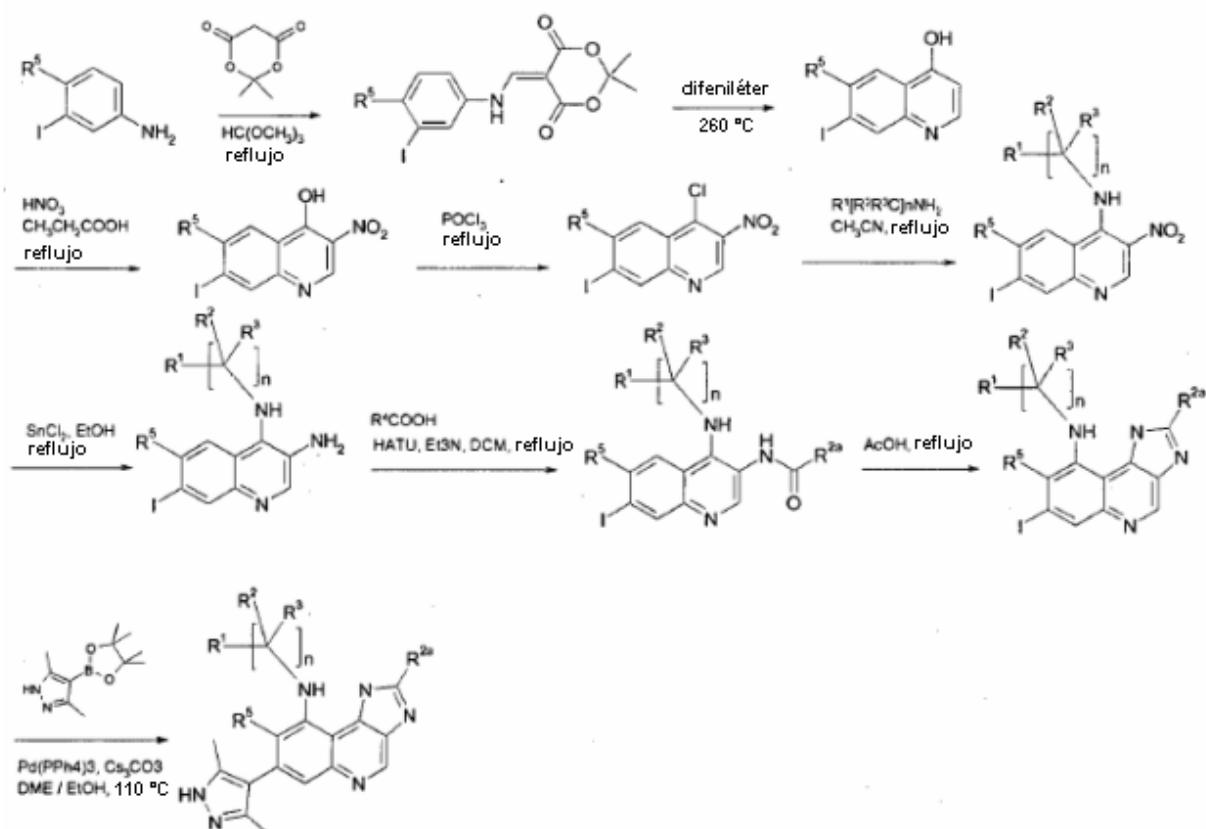
Los compuestos de fórmula general (IIC) en la que R^4 es hidrógeno o alquilo se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 12.

Esquema 12

5 Se someten los compuestos (IIIA) a reflujo en POCl_3 durante aproximadamente 18 h y, a continuación, se acoplan los compuestos (XA) con aminas de fórmula general $\text{R}^1(\text{R}^2\text{R}^3\text{C})_n\text{NH}_2$ en un disolvente tal como acetonitrilo o dioxano, a una temperatura en el intervalo de $60\text{ }^\circ\text{C}$ a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 a 4 horas. La saponificación de los compuestos (IID) con NaOH (N) en etanol calentado a reflujo, durante aproximadamente 6 a 24 horas, proporciona los compuestos de fórmula (IIC).

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que Z representa NH (y, por consiguiente, R^4 representa hidrógeno, A es un grupo seleccionado de entre (i) o (ii) como se ha definido anteriormente, y R^x representa O) se pueden preparar de acuerdo con procedimientos mostrados en los siguientes Esquemas 13 a 15.

Esquema 13

Esquema 14**Esquema 15**

5

10

Los expertos en la materia apreciarán que puede ser ventajoso para proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos descritos anteriormente. Los ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene (IV edición, J. Wiley and Sons, 2006). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2',2',2'-

tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencil), que se pueden eliminar por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o de forma reductora (por ejemplo, hidrogenolisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo, o eliminación reductora de un grupo 2',2'',2'''-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) según sea apropiado.

5 Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que se puede eliminar por hidrólisis catalizada con bases.

Se apreciará que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente, se puede variar el orden exacto de las etapas de síntesis mediante las que se introducen los diversos grupos y restos en la molécula. Será competencia del experto en la materia garantizar que los grupos o restos introducidos en una etapa del procedimiento no se vean afectados por transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar en consecuencia el orden de las etapas sintéticas.

10

Ciertos compuestos intermedios descritos anteriormente se cree que son nuevos y, por lo tanto, forman un aspecto adicional de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos son inhibidores de bromodominios y, por lo tanto, se cree que tienen una posible utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

15

Así pues, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. En una realización, se proporciona 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R*)]-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en terapia. El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

20

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominios. En otra realización, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias crónicas. En una realización adicional, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.

25

En una realización, se proporciona 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R*)]-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

30

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios. En una realización, se proporciona 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R*)]-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

35

Lo adecuado es que el sujeto que lo necesita sea un mamífero, particularmente un ser humano.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando, por ejemplo, por parte de un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, produce la mejora del tratamiento, la curación, la prevención o la mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o un trastorno. La expresión también incluye dentro de su ámbito cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

40

Se cree que los inhibidores de bromodominios son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o de tejidos, las respuestas inflamatorias ante una infección o hipoxia, la activación y proliferación celular, el metabolismo de lípidos, la fibrosis, y en la prevención y tratamiento de infecciones virales.

45

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones autoinmunes e inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis, alopecia, vitiligo, enfermedades cutáneas ampollasas, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo I y rechazo agudo de órganos trasplantados.

50

55

5 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias agudas tales como gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis por lupus, vasculitis con afectación de órganos tales como glomerulonefritis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, vasculitis con afectación de órganos y rechazo agudo de órganos trasplantados.

10 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que participan respuestas inflamatorias ante infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria adulta), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes post-quirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SRIS asociado a infecciones virales tales como gripe, herpes zoster, herpes simple y coronavirus.

15 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones asociadas a la lesión por isquemia-reperfusión, tales como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (apoplejía), síndromes coronarios agudos, lesión por reperfusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación coronaria, procedimientos de derivación cardio-pulmonar, y embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o periférica de extremidades.

20 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos a través de la regulación de APO-A1 tales como la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis post-operatoria, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca.

25 Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de infecciones virales tales como virus del herpes, virus del papiloma humano, adenovirus y virus de la viruela, y otros virus de ADN.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cánceres hematológicos, epiteliales, incluyendo de pulmón, de mama y carcinomas de colon, carcinomas de la línea media, tumores mesenquimales, hepáticos, renales y neurológicos.

30 En una realización, la enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor de bromodominios se selecciona de entre enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, trauma mayor, hemorragia e isquemia. En la presente realización, el inhibidor de bromodominios se administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de: SRIS, la aparición de un shock, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SDRA, lesión renal aguda, hepática, cardíaca y gastrointestinal y la mortalidad. En otra realización, el inhibidor de bromodominios se administra antes de los procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SRIS o SDOM (síndrome de disfunción orgánico múltiple). En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominios es sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominios está indicado para el tratamiento de la pancreatitis aguda o crónica. En otra realización, el bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

35 En una realización, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominios se selecciona de entre infecciones y reactivaciones por herpes simplex, herpes labial, infecciones y reactivaciones por herpes zoster, varicela, culebrillas, virus del papiloma humano, cáncer cervicouterino, infecciones por adenovirus, incluyendo la enfermedad respiratoria aguda, infecciones de sífilis tales como viruela vacuna y viruela, y el virus de la peste porcina africana. En una realización particular, un inhibidor de bromodominios está indicado para el tratamiento de infecciones de la piel o del epitelio del cuello uterino por el virus del papiloma humano.

40 La expresión "enfermedades o afecciones para las que un inhibidor de bromodominios está indicado" está concebida para que incluya cada uno de o todos los estados patológicos anteriores.

45 Si bien es posible administrar, para su uso en terapia, un compuesto de fórmula (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en forma de producto químico en bruto, es común presentar el principio activo en forma una composición farmacéutica.

50 Por consiguiente, la presente invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables son como se han descrito anteriormente. El/los vehículo/s, diluyente/s o excipiente/s deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con el resto de ingredientes y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para

la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

- 5 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Puesto que los compuestos de fórmula (I) están concebidos para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que preferentemente se proporcionan en forma sustancialmente pura, por ejemplo, con al menos una pureza del 60 %, más adecuadamente al menos una pureza del 75 % y preferentemente al menos una pureza del 85 %, especialmente al menos una pureza del 98 % (% en base a peso por peso).

15 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las composiciones de dosificación unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Por lo tanto, dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria (para su administración más de una vez al día), como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo.

20 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar a su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalación, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, mediante la asociación del principio activo con el/los vehículo/s o excipiente/s.

25 En una realización, la composición farmacéutica está adaptada a la administración parenteral, particularmente la administración intravenosa.

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada a la administración oral.

30 Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles de inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la composición isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado criodesecado (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

35 Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

40 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para su incorporación en comprimidos o cápsulas se pueden preparar reduciendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado (por ejemplo, por micronización) y mezclando con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

45 Las cápsulas se pueden fabricar preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando envolturas de gelatina formadas. Se pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

50 Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o aplastando,

añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Las mezclas en polvo se preparan mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o una base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábica o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y mediante presión a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar a través de la máquina de comprimidos, produciéndose bloques formados imperfectamente que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a los troqueles que forman los comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o trituración. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que consista en una capa sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o un material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir las diferentes dosis unitarias.

Los fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas unitarias para la administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas a la administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizados, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos como, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones se aplican preferentemente en forma de una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el principio activo se puede emplear bien con una base parafínica o una base de pomada hidromiscible. Como alternativa, el principio activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas a las administraciones tópicas en el ojo incluyen colirios en los que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formas de dosificación para la administración nasal o inhalada se pueden formular convenientemente como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

Para composiciones adecuadas y/o adaptadas a la administración inhalada, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo esté en una forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, obtenida por micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto o de la sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se define por un valor D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción de láser).

Las formulaciones de aerosol, por ejemplo, para la administración inhalada pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en monodosis o multidosis en forma estéril en un recipiente cerrado herméticamente, que puede adoptar la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo de atomización o un inhalador. Como alternativa, el recipiente cerrado herméticamente puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal monodosis o un dispensador de aerosol dotado de una válvula dosificadora (inhalador de dosis medida) que está destinado a desecharse una vez agotado el contenido del recipiente.

Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, este preferentemente contiene un propulsor adecuado a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como un hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden adoptar la forma de un atomizador de bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede

requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, codisolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y la homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución también pueden requerir la adición de codisolventes tales como etanol.

5 Para las composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas a la administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable en polvo seco. Dicha composición puede comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (preferentemente, en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, en forma micronizada) y opcionalmente un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales de metales de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o de calcio. Preferentemente, la composición
10 inhalable en polvo seco comprende una mezcla en polvo seco de lactosa, por ejemplo, lactosa monohidratada y el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo. Dichas composiciones se pueden administrar al paciente usando un dispositivo adecuado, tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline que se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A.

15 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como una formulación líquida para administrarse desde un dispensador de líquido, por ejemplo, un dispensador de líquido que tenga una boquilla o un orificio de dispensación a través del cual se dispense una dosis medida de la formulación líquida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de líquido. Dichos dispensadores de líquido están generalmente provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación líquida, siendo las dosis dispensadas tras accionamientos secuenciales de la
20 bomba. La boquilla o el orificio dispensador pueden estar configurados para su inserción en los orificios nasales del usuario para la dispensación por pulverización de la formulación líquida en la cavidad nasal. En el documento WO-A-2005/044354, se describe e ilustra un dispensador de líquido del tipo mencionado anteriormente.

25 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección exacta que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y finalmente estará a la discreción del médico o veterinario asistente. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para la administración oral o parenteral contiene preferentemente de 0,01 a 3.000 mg, más preferentemente de 0,5 a 1.000 mg, de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre. Cada unidad de dosificación para la administración nasal o inhalada contiene
30 preferentemente de 0,001 a 50 mg, más preferentemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre.

35 Los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3.000 mg al día o de 0,5 a 1.000 mg al día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg al día o de 0,01 a 5 mg al día, del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre. Esta cantidad se puede administrar en una sola dosis al día o más habitualmente en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis al día de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo, se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) *per se*.

40 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo. Preferentemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración
45 de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro agente farmacéuticamente activo. El/los compuesto/s de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el otro/s agente/s farmacéuticamente activo/s se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del/de los compuesto/s de fórmula (I) y las sales
50 farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el/los otro/s agente/s farmacéuticamente activo/s y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Así pues, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro agente farmacéuticamente activo.

55 Por lo tanto, en un aspecto, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, seleccionados de entre antibióticos, antivirales, glucocorticoides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta-2.

60 Se apreciará que cuando el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por inhalación o por vía

intravenosa, oral o intranasal, la composición farmacéutica resultante se puede administrar por las mismas vías. Como alternativa, cada componente de la composición se puede administrar por diferentes vías.

Una realización de la invención engloba combinaciones que comprenden uno o dos otros agentes terapéuticos.

- 5 Para cualquier experto en la materia, será evidente que, cuando sea apropiado, el/los otro/s ingredientes/s terapéutico/s se puede/n usar en forma de sales, por ejemplo, sales de metales alcalinos o aminas, o como sales de adición de ácido o profármacos, o como ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.
- 10 Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar mediante los procedimientos descritos a continuación o mediante procedimientos similares. Por lo tanto, los siguientes productos intermedios y ejemplos sirven para ilustrar la preparación de los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y no se deben considerar, en ningún modo, como limitantes del ámbito de la invención.

Productos intermedios y ejemplos

- 20 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la presente invención.

Abreviaturas

- | | | |
|----|--|---|
| | CCF | - cromatografía en capa fina |
| | AcOH | - ácido acético |
| | DCM | - diclorometano |
| 25 | DME | - 1,2-dimetoxietano |
| | DMF | - <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| | HOBT | - 1-(hidroxi)benzotriazol |
| | EDCI | - 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| | diétiléter | - éter dietílico |
| 30 | EtOAc | - acetato de etilo |
| | <i>i</i> -PR ₂ O | - diisopropiléter |
| | Config. | - configuración absoluta |
| | CH ₃ CN | - acetonitrilo |
| | MeOH | - metanol |
| 35 | THF | - tetrahidrofurano |
| | TA | - temperatura ambiente |
| | Tr | - tiempo de retención |
| | DIEA | - <i>N,N</i> -diisopropiletilamina |
| | EM-IQPA | - espectrómetro de masas de cuadrupolo de ionización química a presión atmosférica |
| 40 | CS ₂ | - disulfuro de carbono |
| | Na ₂ CO ₃ | - carbonato de sodio |
| | NaHCO ₃ | - bicarbonato de sodio |
| | NaNO ₂ | - nitrito de sodio |
| | NaOH | - hidróxido de sodio |
| 45 | Na ₂ SO ₄ | - sulfato de sodio |
| | POCl ₃ | - oxiclورو de fósforo (III) |
| | Ba(OH) ₂ •8H ₂ O | - octahidrato de hidróxido de bario |
| | SnCl ₂ •2H ₂ O | - dihidrato de cloruro de estaño (II) |
| | Pd/C | - paladio sobre carbono |
| 50 | <i>m</i> CPBA | - ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico |
| | CDCl ₃ | - cloroformo deuterado |
| | DMSO d ₆ | - dimetilsulfóxido deuterado |
| | BOC | - <i>terc</i> -butiloxicarbonilo |
| | N | - 1 normal (concentración) |
| 55 | PEPSSI® | - estabilización e iniciación de preparaciones con precatalizador mejorado con piridina |

La HPLC analítica se llevó a cabo en dos tipos de aparatos:

- 5 a) En una columna Supelcosil LCABZ + PLUS (3 μm , DI de 3,3 cm x 4,6 mm) eluyendo con HCO_2H al 0,1 % y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 95 % y HCO_2H al 0,05 % en agua (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,7 minutos B al 0 %, 0,7 a 4,2 minutos B al 0 \rightarrow 100 %, 4,2 a 5,3 minutos B al 100 %, 5,3 a 5,5 minutos B al 0 \rightarrow 100 % a un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando los modos de ionización positiva por electronebulización [(IEN⁺, dando iones moleculares [M+H]⁺ y [M+NH₄]⁺) o ionización negativa por electronebulización [(IEN⁻, dando ión molecular [MH]⁻). Los datos analíticos de este aparato se dan con el siguiente formato: [M+H]⁺ o [M-H]⁻
- 10 b) En una columna Chromolith Performance RP 18 (DI de 100 x 4,6 mm) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M. en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 4 minutos B al 0 \rightarrow 100 %, 4 a 5 minutos B al 100 % a un caudal de 5 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas micromass Platform-LC usando los modos de ionización positiva química a presión atmosférica [PA⁺, dando iones moleculares MH⁺] o ionización negativa química a presión atmosférica [(PA⁻, dando iones moleculares (M-H)⁻]. Los datos analíticos de este aparato se dan con el siguiente formato: [M+H]⁺ o [M-H]⁻ precedido de las siglas IQPA para especificar entre ambas fuentes de análisis de espectrometría de masas.
- 15

20 EMAR-CL: La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna de Uptisphere-HSC (3 μm , DI de 33 x 3 mm) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,5 minutos B al 5 %, 0,5 a 3,75 minutos B al 5 \rightarrow 100 %, 3,75 a 4,5 minutos B al 100 %, 4,5 a 5 minutos B al 5 \rightarrow 100 %, 5 a 5,5 minutos B al 5 % a un caudal de 1,3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass LCT usando los modos de ionización positiva por electronebulización [(IEN⁺, dando iones moleculares MH⁺) o ionización negativa por electronebulización [(IEN⁻, dando iones moleculares (M-H)⁻].

25 HPLC de autopurificación de masa objetivo se refiere al procedimiento en el que el material se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en una columna HPLCABZ + 5 μm (DI de 5 cm x 10 mm) con HCO_2H al 0,1 % en agua y MeCN al 95 %, agua al 5 % (HCO_2H al 0,5 %) usando las siguientes condiciones de elución de gradiente: 0 a 1,0 minutos B al 5 %, 1,0 a 8,0 minutos B al 5 \rightarrow 30 %, 8,0 a 8,9 minutos B al 30 %, 8,9 a 9,0 minutos B al 30 \rightarrow 95 %, 9,0 a 9,9 minutos B al 95 %, 9,9 a 10 minutos B al 95 \rightarrow 0 % a un caudal de 8 ml/minuto. El colector de fracciones Gilson 202 fue activado por un espectrómetro de masas VG Platform al detectar la masa de interés.

30

CCF (cromatografía en capa fina) se refiere al uso de placas de CCF comercializadas por Merck recubiertas con gel de sílice 60 F254.

Procedimiento de EMCL

35 La HPLC analítica se realizó en una columna de EM X-Terra C18 (2,5 μm , DI de 30 x 3 mm) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 4 minutos B al 0 \rightarrow 100 %, 4 a 5 minutos B al 100 % a un caudal de 1,1 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas de Platform-LC Micromass usando los modos de ionización química positiva a presión atmosférica [PA⁺, dando iones moleculares MH⁺] o ionización química negativa a presión atmosférica [PA⁻, dando iones moleculares (MH)⁻].

40 EMAR-CL: La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna de Uptisphere-HSC (3 μm , DI de 33 x 3 mm) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,5 minutos B al 5 %, 0,5 a 3,75 minutos B al 5 \rightarrow 100 %, 3,75 a 4,5 minutos B al 100 %, 4,5 a 5 minutos B al 100 \rightarrow 5 %, 5 a 5,5 minutos B al 5 % a un caudal de 1,3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass LCT usando los modos de ionización positiva por electronebulización [(IEN⁺, dando iones moleculares MH⁺) o ionización negativa por electronebulización [(IEN⁻, dando iones moleculares (M-H)⁻].

45

EMCL

a) Formato del procedimiento

Condiciones de la CL

50 El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (DI de 50 mm x 2,1 mm, DI de empaquetamiento de 1,7 μm) a 40 °C.

Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua

ES 2 446 358 T3

B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

5 Condiciones de la EM

	EM	: Waters ZQ
	Modo de ionización	: electronebulización positiva y negativa con exploración alterna
	Intervalo de exploración	: 100 a 1.000 AMU
10	Tiempo de exploración	: 0,27 segundos
	Espera entre exploraciones	: 0,10 segundos.

b) Procedimiento HpH

Condiciones de CL

El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (DI de 50 mm x 2,1 mm, DI de empaquetamiento de 1,7 μ m) a 40 °C.

15 Los disolventes empleados fueron:

A = bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoniaco
B = acetonitrilo

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

20 La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de la EM

	EM	: Waters ZQ
	Modo de ionización	: electronebulización positiva y negativa con exploración alterna
	Intervalo de exploración	: 100 a 1.000 AMU
25	Tiempo de exploración	: 0,27 segundos
	Espera entre exploraciones	: 0,10 segundos.

Metodología de MDAP

Formato del procedimiento

30 El análisis HPLC se realizó bien en una columna Sunfire C18 (DI de 100 mm x 19 mm, DI de empaquetamiento de 1,5 μ m) o en una columna Sunfire C18 (150 mm x 30 mm, DI de empaquetamiento de 1,5 μ m) a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados fueron:

- A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua
 B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo.

Ejecutado como un gradiente bien durante 15 o 25 minutos (ejecución ampliada) con un caudal de 20 ml/ml (100 mm x 19 mm, DI de empaquetamiento de 5 μ m) o 40 ml/min (150 mm x 30 mm, DI de empaquetamiento de 5 μ m)

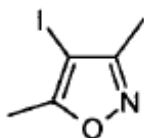
5 Condiciones de la EM

	EM	: Waters ZQ
	Modo de ionización	: electronebulización positiva y negativa con exploración alterna
	Intervalo de exploración	: 100 a 1.000 AMU
	Tiempo de exploración	: 0,50 segundos
10	Espera entre exploraciones	: 0,20 segundos.

En los siguientes procedimientos, después de cada material de partida, por lo general, se proporciona una referencia numérica de un producto intermedio. Esto se proporciona únicamente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente del lote de referencia.

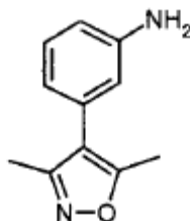
- 15 Cuando se haga referencia al uso de un procedimiento "similar", como el experto en la materia apreciará, dicho procedimiento puede implicar una variación mínima, por ejemplo, la temperatura de reacción, la cantidad de reactivo/disolvente, el tiempo de reacción, las condiciones de tratamiento o las condiciones de purificación cromatográfica.

Producto intermedio 1: 4-Yodo-3,5-dimetilisoxazol



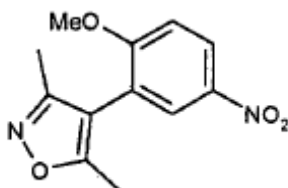
- 20 Se añadió ácido nítrico (13 ml) gota a gota (reacción exotérmica) a una mezcla de 3,5-dimetilisoxazol (31,3 g, 320 mmol) y yodo (37,3 g, 150 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se hidrolizó la mezcla de reacción con una mezcla de hielo y agua, y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (60 g, 83 %). [EM-IQPA] m/z : 224 MH^+ , Tr: 2,17min.

25 **Producto intermedio 2: 3-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)anilina**

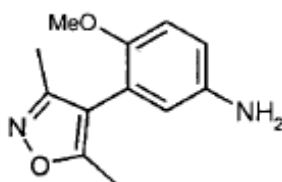


- 30 A una solución de 4-yodo-3,5-dimetilisoxazol (para su preparación, véase el Producto intermedio 1, 142 g, 640 mmol, 1 eq.) y ácido (3-aminofenil)borónico (100 g, 640 mmol, 1 eq.) en DME (600 ml), se añadieron tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (18,5 g, 16 mol) y una solución de Na_2CO_3 (203,5 g, 192 mmol, 3 eq.) en agua (750 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 24 h. Para completar la reacción, se añadieron el Producto intermedio 1 (0,2 eq.) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (5 g) y se sometió la mezcla a reflujo durante una noche. Se vertió la mezcla enfriada en agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. La evaporación del disolvente al vacío dio un aceite bruto que se hizo precipitar con iPr_2O , produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (102 g, 85 %). [EM (EN)] m/z : 189 MH^+ , Tr: 2,20 min.

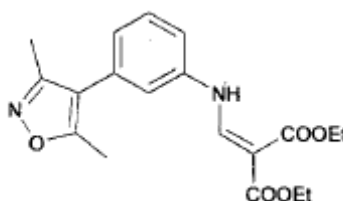
35

Producto intermedio 3: 3,5-Dimetil-4-[2-(metoxi)-5-nitrofenil]isoxazol

5 A una solución de 2-yodo-1-(metoxi)-4-nitrobenzoceno (2 g, 7,17 mmol, 1 eq.) y ácido (3,5-dimetilisoxazol)borónico (3,03 g, 21,5 mmol, 3 eq.) en DME (44 ml) y agua (7 ml), se añadieron tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,415 g, 0,05 eq.) y Ba(OH)₂•8H₂O (4,52 g, 14,33 mmol, 2 eq.). Se calentó la mezcla hasta 80 °C durante 16 h. Para completar la reacción, se añadió ácido (3,5-dimetilisoxazol)borónico (1 eq.) y se calentó la mezcla durante 4 h. Se filtró la mezcla enfriada y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La evaporación del disolvente al vacío dio un aceite bruto que se hizo precipitar con iPr₂O, produciendo el compuesto del título en forma de un óxido sólido (1,735 g, 97 %). EMGC *m/z*: 248.

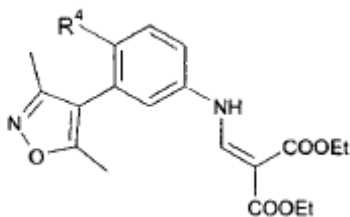
Producto intermedio 4: 3-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-(metoxi)anilina

15 A una solución de 3,5-dimetil-4-[2-(metoxi)-5-nitrofenil]isoxazol (para su preparación, véase el Producto intermedio 3, 1,7 g, 6,85 mmol, 1 eq.) en etanol (170 ml), se añadió Pd/C (10 % sobre carbono, 85 mg) y se agitó la reacción bajo hidrógeno durante 4 h. Se añadió AcOH (1,7 ml) y se hidrogenó la reacción durante 20 h. Después de la filtración, se evaporó el disolvente al vacío. Se disolvió el compuesto en bruto en DCM y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color rojo (1,38 g, 88 %). EMGC *m/z*: 218.

Producto intermedio 5: ([3-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]amino)metiliden)propanodioato de dietilo

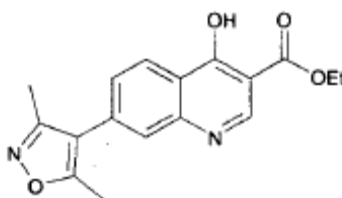
20 Se mezclaron 3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)anilina (para su preparación, véase el Producto intermedio 2, 80 g, 420 mmol) y etoximetileno malonato de dietilo (92 g, 425 mmol) y se calentaron hasta 130 °C durante 20 minutos, liberando etanol, que se evaporó a presión reducida. Se vertió la mezcla de reacción en iPr₂O (1 l) y se separó el precipitado producido por filtración y se lavó con iPr₂O. Se recristalizó el sólido resultante en acetonitrilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (78 g, 52 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, ppm) δ: 10,8 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 7,62-7,41 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,3 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,33 (s, J = 7,2 Hz, 3H).

El siguiente producto intermedio se preparó de una manera análoga al Producto intermedio 5:



Producto intermedio	R ⁴	A partir de	EMCL
6	OCH ₃	Producto intermedio 4	[EM-IQPA]m/z: 420 MH ⁺

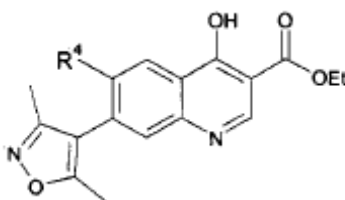
Producto intermedio 7: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo



- 5 Se suspendió ([3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]amino)metiliden)propanodioato de dietilo (para su preparación, véase el Producto intermedio 5,75 g, 210 mmol) en difeniléter hirviendo (1 l) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción y se hizo precipitar con iPr₂O, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón (50 g, 76 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 12,45 (s ancho, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,43 (s, J = 7,1 Hz, 3H).

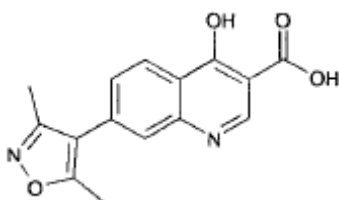
10

El siguiente producto intermedio se preparó de una manera análoga al Producto intermedio 7:



Producto intermedio	R ⁴	A partir de	EMAR/CL (EN+)
8	OCH ₃	Producto intermedio 6	Masa objetivo para C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅ : 343,1294 MH ⁺ . Hallada: 343,1283; Tr: 2,02 min

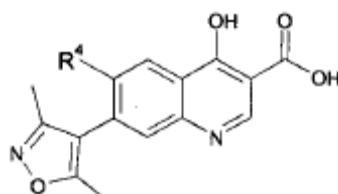
Producto intermedio 9: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato



15

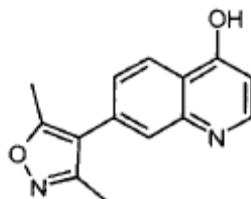
Se calentó una suspensión de acetato de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo (para su preparación, véase el Producto intermedio 7, 5,5 g, 17,6 mmol) en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (80 ml) a reflujo durante 5 h. Se trató la mezcla de reacción con HCl 1 N, y se filtró el precipitado blanco resultante y se recogió con MeOH, se concentró a sequedad, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (4,27 g, 85,3 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO, ppm) δ : 8,81 (s ancho, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (s ancho, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

El siguiente producto intermedio se preparó de una manera análoga al Producto intermedio 9:



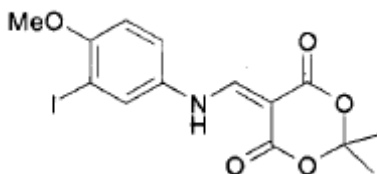
Producto intermedio	R ⁴	A partir de	EMAR/CL (EN+)
10	OCH ₃	Producto intermedio 8	Masa objetivo para C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ : 315,0981 MH ⁺ . Hallada: 315,1002; Tr: 2,01 min

10 Producto intermedio 11: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-quinolinol

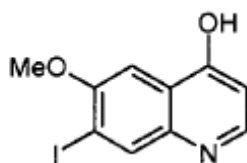


Se suspendió 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato (para su preparación, véase el Producto intermedio 9, 10 g, 35,21 mmol) por pequeñas porciones en difeniléter hirviendo (200 ml) y se dejó a reflujo durante 2 h. Se vertió la mezcla de reacción en hexano (500 ml) a 0 °C, se filtró el precipitado y se lavó varias veces con hexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,8 g, 86 %). [EM-IQPA]*m/z*: 240 MH⁺, Tr: 0,89 min. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 12,44 (s ancho, 1H), 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

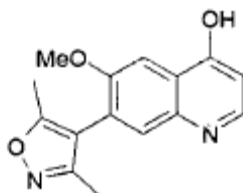
Producto intermedio 12: 5-([3-Yodo-4-(metoxi)fenil]amino)metiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



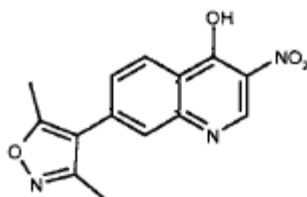
Se calentó una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (203 g, 1,4 mol) y trimetoximetano (1,51) a reflujo durante 1 h, a continuación, se añadió 3-yodo-4-metoxi-anilina (349,2 g, 1,402 mol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se separó el precipitado resultante por filtración, se lavó con diisopropiléter y se secó, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color beige (485 g, 85,9 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ : 11,2 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 8,50-8,39 (m, 1H), 8,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9; 2,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).

Producto intermedio 13: 6-Yodo-7-(metoxi)-1-quinolinol

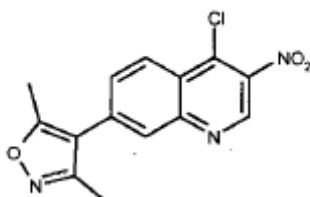
Se añadió 5-([3-yodo-4-(metoxi)fenil]amino)metiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (para su preparación, véase el Producto intermedio 12, 200 g, 0,496 mol) a difeniléter (2 l) a 260 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 260 °C durante 10 minutos. Después, se enfrió la solución de color negro hasta 100 °C y se vertió en diisopropiléter (8 l) enfriado previamente hasta 0 °C. Se separó el precipitado por filtración, se vertió en ciclohexano (1 l) y después se calentó a reflujo durante 1 h. Se separó el sólido por filtración, se vertió en metanol (250 ml) y se calentó hasta 45 °C durante 15 minutos. Se filtró el sólido y se secó sobre una bomba de paletas, dando el compuesto del título (105 g, 70 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Producto intermedio 14: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-quinolinol

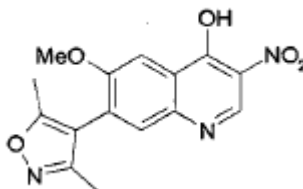
Se añadieron ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (49,2 g, 0,349 mol) y Ba(OH)₂•8H₂O (91,8 g, 0,291 mol, Acros) a una solución del producto intermedio 13 (35 g, 0,116 mol) en una mezcla de agua (180 ml) y 1,2-dimetoxietano (600 ml). Se puso la reacción en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos y se añadió tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (4,1 g, 3,55 mmol, Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a 105 °C durante una noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se acidificó la capa acuosa a pH 7 con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. Se basificó la capa acuosa a pH 10 con hidróxido de sodio 5 N y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl y se secaron. El aceite marrón bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo el gel con DCM/MeOH (9:1), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (31,4 g, 43,9 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 11,72 (s ancho, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,11 (s, 1H).

Producto intermedio 15: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-3-nitro-4-quinolinol

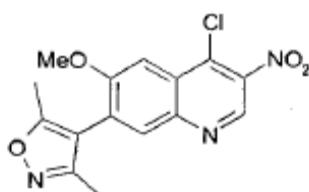
A una solución de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-quinolinol (para su preparación, véase el Producto intermedio 11, 8,5 g, 35 mmol) en ácido propanoico (442 ml), se añadió ácido nítrico (7 ml) a temperatura ambiente, seguido del calentamiento de la mezcla de reacción hasta 125 °C durante 2 h. Tras enfriar, se filtró la mezcla, y se lavó con éter isopropílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,5 g, 75 %). [EM-IQPA]m/z: 283 [MH]⁺, Tr: 2,41 min. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 13,01 (s ancho, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Producto intermedio 16: 4-Cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-nitroquinolina

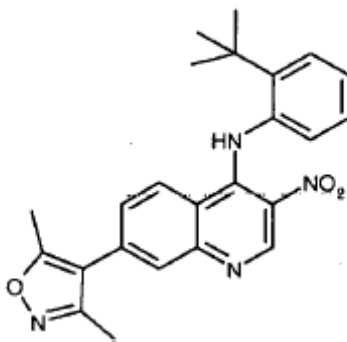
5 Se sometió a reflujo una suspensión de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-nitro-4-quinolinol (para su preparación, véase el Producto intermedio 15, 5 g, 17 mmol) en POCl_3 (50 ml) durante una noche. Después de enfriar, se evaporó el disolvente al vacío. Se vertió el residuo resultante sobre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (4 g, 75 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 9,23 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,9; 1,5 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

10 Producto intermedio 17: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitro-4-quinolinol

15 Se añadió ácido nítrico (10 ml) lentamente a una solución de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-quinolinol (para su preparación, véase el Producto intermedio 14 (28 g, 104 mmol) en ácido propanoico (450 ml) a temperatura ambiente, seguido del calentamiento de la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 1 h. Después de enfriar con un baño de hielo, se separó el precipitado por filtración, y se lavó con pentano, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (27 g, 82 %). [EM-IQPA]*m/z*: 314 [M-H]⁻, Tr: 2,12 min. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ : 13,06 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

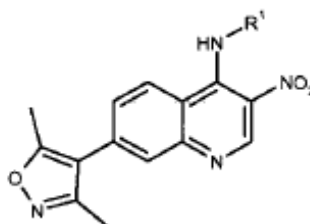
Producto intermedio 18: 4-Cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitroquinolina

20 Se sometió a reflujo una suspensión de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitro-4-quinolinol (para su preparación, véase el Producto intermedio 17, 5 g, 16 mmol) en POCl_3 (20 ml) durante una noche. Después de enfriar, se evaporó la mezcla a sequedad. Se vertió el residuo resultante sobre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón claro (5 g, 94 %). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ : 9,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

Producto intermedio 19: N-[2-(*tert*-Butil)fenil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-nitro-4-quinolinamina

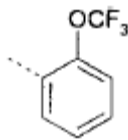
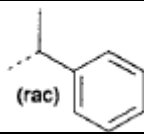
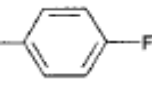
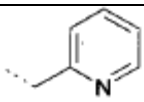
- 5 Se calentó a reflujo una mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-nitroquinolina (para su preparación, véase el Producto intermedio 16) (2,2 g, 7,2 mmol) y 2-*tert*-butilanilina (1,2 g, 8 mmol) en CH₃CN (20 ml) durante 1 h. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio N, se extrajo con DCM, se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (99:1), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,4 g, 80 %). [EM-IQPA]*m/z*: 417 MH⁺, Tr: 3,73 min. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 9,87 (s ancho, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,25-6,91 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).
- 10

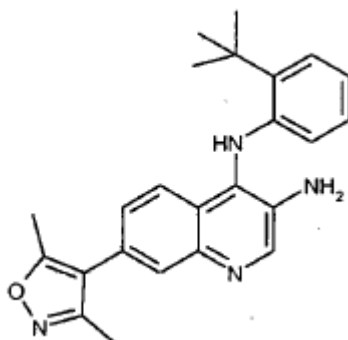
Los siguientes productos intermedios se prepararon de una manera análoga al Producto intermedio 19:



Producto intermedio	R ¹	EMCL o RMN
20		EM-IQPA: <i>m/z</i> 409 MH ⁺ , Tr = 3,34 min
21		EM-IQPA: <i>m/z</i> 375 MH ⁺ , Tr = 3,26 min
22		EM-IQPA: <i>m/z</i> 381 MH ⁺ , Tr = 3,65 min
23		EM-IQPA: <i>m/z</i> 355 MH ⁺ , Tr = 3,40 min

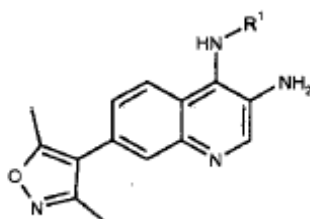
(Continuación)

Producto intermedio	R ¹	EMCL o RMN
24		RMN (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ: 9,32 (s ancho, 1H), 8,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55-7,37 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).
25		EM-IQPA: <i>m/z</i> 389 MH ⁺ , Tr = 3,35 min
26		EM-IQPA: <i>m/z</i> 393 MH ⁺ , Tr = 3,26 min
27		EM-IQPA: <i>m/z</i> 376 MH ⁺ , Tr = 2,94 min

Producto intermedio 28: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-N^t-(fenilmetil)-3,4-quinolindiamina

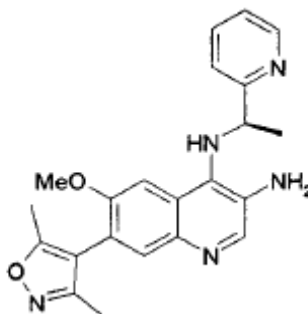
- 5 A una solución de *N*-[2-(*tert*-butil)fenil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-nitro-4-quinolindiamina (véase el Producto intermedio 19, 2,4 g, 5,77 mmol) en una mezcla de etanol (60 ml) y THF (20 ml), se añadió SnCl₂•2H₂O (7,81 g, 34,6 mmol). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h y después se concentró a sequedad. Se vertió el residuo resultante en hidróxido de sodio acuoso. Se extrajo la fase orgánica con EtOAc, se lavó con agua, se secó y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2 g, 71 %). [EM-IQPA]*m/z*: 387 MH⁺, Tr: 3,37 min.

Los siguientes productos intermedios se prepararon de una manera análoga al Producto intermedio 28 a partir de los derivados nitro correspondientes:



Producto intermedio	R ¹	EMCL o RMN de ¹ H
29		EM-IQPA: <i>m/z</i> 379 MH ⁺ , Tr = 2,97 min
30		EM-IQPA: <i>m/z</i> 345 MH ⁺ , Tr = 2,79 min
31		EM-IQPA: <i>m/z</i> 351 MH ⁺ , Tr = 3,16 min
32		EM-IQPA: <i>m/z</i> 325 MH ⁺ , Tr = 2,98 min
33		EM-IQPA: <i>m/z</i> 415 MH ⁺ , Tr = 3,20 min
34		DMSO-d ₆ δ: 8,4 (s, 1H), 7,8 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,9; 1,9 Hz, 1H), 7,14-6,96 (m, 3H), 4,63-4,50 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
35		EM-IQPA: <i>m/z</i> 363 MH ⁺ , Tr = 2,86 min
36		EM-IQPA: <i>m/z</i> 346 MH ⁺ , Tr = 2,44 min

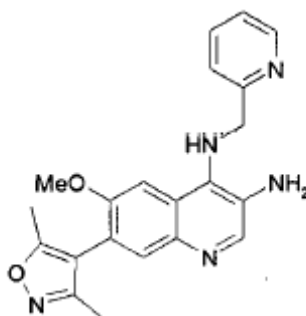
Producto intermedio 37: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-N^A-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-3,4-quinolindiamina



- 5 Se calentó una mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitroquinolina (para su preparación, véase el Producto intermedio 18, 0,4 g, 1,2 mmol) y (1*R*)-1-(2-piridinil)etanamina (2 eq, 0,293 g) en CH₃CN (20 ml) hasta 60 °C durante 2 h. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recogió el residuo en dietiléter. Se separó el precipitado por filtración y se secó al vacío, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitro-*N*-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-4-quinolinamina (0,4 g) que se usó sin purificación en la siguiente etapa. A una solución de este producto intermedio (0,4 g, 0,95 mmol) en una mezcla de etanol (20 ml) y HCl (3,8 ml), se añadió
- 10

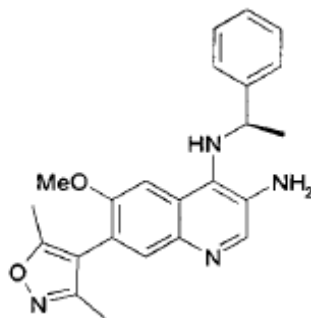
5 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,89 g, 3,96 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C durante 1 h, después se hidrolizó con hidróxido de sodio N y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5), y el compuesto resultante se trituró en éter diisopropílico, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón (0,25 g, 53,5 %). [EM-IQPA] m/z : 390 MH^+ , Tr: 2,62 min. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ : 8,54 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8; 7,6 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,29-5,10 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6 Hz, 3H).

Producto intermedio 38: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)- N^A -(2-piridinilmetil]-3,4-quinolindiamina



10 Se calentó una mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitroquinolina (para su preparación, véase el Producto intermedio 18, 2,5 g, 7,5 mmol) y 2-aminometilpiridina (2 eq, 1,41 g) en CH_3CN (30 ml) a 60 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente a presión reducida y se recogió el residuo en dietiléter. Se separó el precipitado por filtración y se secó al vacío, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitro- N -(2-piridinilmetil)-4-quinolinamina (2,5 g), que se usó sin purificación en la siguiente etapa. A una solución de este producto intermedio de nitró (2,5 g, 24,82 mmol) en una mezcla de etanol (20 ml) y HCl (3,8 ml), se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en porciones (5,6 g, 24,82 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C durante 1 h, después se hidrolizó con hidróxido de sodio N y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón (0,5 g, 17,8 %). (EM-IQPA) m/z : 376 MH^+ , Tr: 2,46 min. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ : 8,56 (d, 1H), 8,29 (s, 1 H), 7,77 (dd, J = 7,8; 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

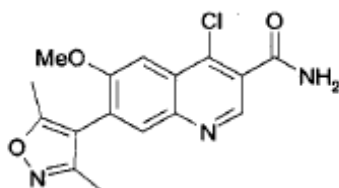
Producto intermedio 39: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)- N^A -[(1*R*)-1-feniletil]-3,4-quinolindiamina



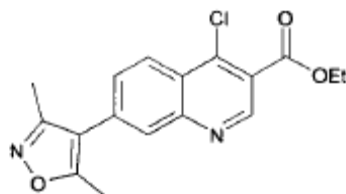
25 Se calentó una mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitroquinolina (para su preparación, véase el Producto intermedio 18, 2,5 g, 7,5 mmol) y (*R*)-(+)-alfa-metilbencilamina (2 eq, 1,82 g, Aldrich) en CH_3CN (30 ml) hasta 60 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se recogió en dietiléter. Se separó el precipitado por filtración y se secó al vacío, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitro- N -[1-feniletil(1*R*)]-4-quinolinamina (2,5 g), que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

30 A una solución de este producto intermedio de nitró (2,5 g, 24,82 mmol) en una mezcla de etanol (20 ml) y HCl (3,8 ml), se añadió $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en porciones (5,6 g, 24,82 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C durante 1 h, después se hidrolizó con hidróxido de sodio N y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón (0,5 g, 17 %). (EM-IQPA) m/z : 389 MH^+ , Tr: 2,95 min.

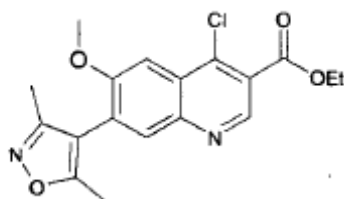
35

Producto intermedio 40: 4-Cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-quinolincarboxamida

Se calentó a reflujo una mezcla de Producto intermedio 10 (27,7 g, 0,079 mol) y 10 gotas de DMF anhidro en POCl₃ (250 ml) durante 5 h. A continuación, se concentró la mezcla a sequedad al vacío. Se trató el residuo dos veces con 100 ml de tolueno y se evaporó a sequedad para eliminar las últimas trazas de POCl₃. Se añadió la espuma seca obtenida en porciones a una solución acuosa de amoníaco (25 %, 300 ml) enfriada hasta 0/5 °C con un baño de hielo. Una vez finalizada la adición, se mantuvo la agitación vigorosa durante 1 h a esta temperatura. Luego, se separó el material sólido de color marrón por filtración y se lavó respectivamente con agua (3 x 200 ml), diisopropiléter (2 x 200 ml) y pentano (100 ml), dando, tras secar, el producto en bruto. Este material se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente = CH₂Cl₂/MeOH, 95/5), dando el compuesto del título (16,8 g, 64,7 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 8,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

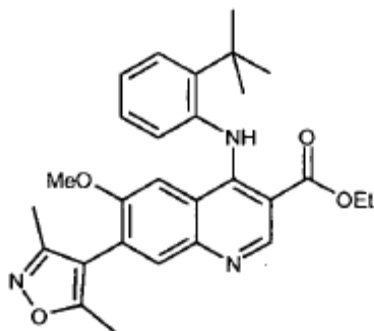
Producto intermedio 41: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-cloro-3-quinolincarboxilato de etilo

Se hizo reaccionar 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-hidroxi-3-quinolincarboxilato de etilo (para su preparación, véase el Producto intermedio 7, 20 g, 64,04 mmol) con cloruro de tionilo (326 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. Se coevaporó el cloruro de tionilo en exceso con tolueno. El producto en bruto se trituró con iPr₂O y se filtró, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón (20,15 g, 95 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO, ppm) δ: 9 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,25 (c, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 1,2 (t, 3H).

Producto intermedio 42: 4-Cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-quinolincarboxilato de etilo

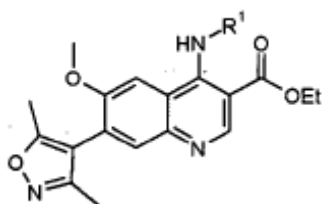
Se hizo reaccionar el Producto intermedio 8 (5 g, 14,62 mmol) con oxiclورو de fósforo (50 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. Se evaporó el exceso de oxiclورو de fósforo con tolueno. El producto en bruto se lavó con solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (5,1 g, 96,9 %). EM-IQPA: *m/z* 361 MH⁺, Tr: = 3,31 min.

Producto intermedio 43: 4-[[2-(1-Dimetiletil)fenil]amino]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-quinolincarboxilato de etilo

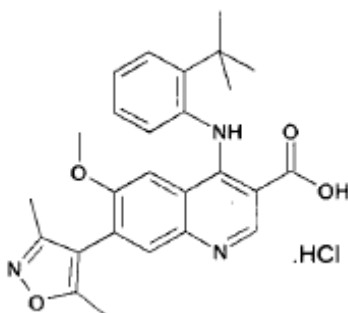


5 Se calentó a reflujo una mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-quinolincarboxilato de etilo (para su preparación, véase el Producto intermedio 42 (3,3 g, 9,2 mmol) y 2-*tert*-butilanilina (2,7 ml, 18,4 mmol) en dioxano (50 ml) durante 2 días. Tras enfriar, se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y el precipitado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (95/5), dando el compuesto del título en forma de un sólido (1,2 g, 27,7 %). Masa objetivo de la EMAR: 474,2393 MH⁺. Hallada: 474,2379; Tr: 3,82 min.

10 Los siguientes productos intermedios se prepararon de una manera análoga al Producto intermedio 43 a partir del Producto intermedio 42:

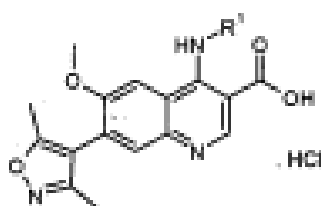


Producto intermedio	R ¹	EMCL o RMN de ¹ H
44		EM-IQPA: <i>m/z</i> 502 MH ⁺ , Tr = 3,78 min
45		EM-IQPA: <i>m/z</i> 436 MH ⁺ , Tr = 3,53 min
46		EM-IQPA: <i>m/z</i> 431 MH ⁺ , Tr = 3,52 min
47		EM-IQPA: <i>m/z</i> 468 MH ⁺ , Tr = 3,61 min
48		EM-IQPA: <i>m/z</i> 484 MH ⁺ , Tr = 3,77 min

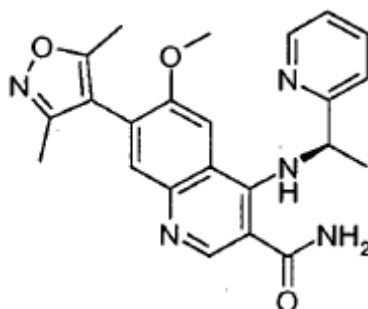
Producto intermedio 49: Clorhidrato de ácido 4-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]amino]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-quinolin-carboxílico

5 Se calentó a reflujo una mezcla de 4-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]amino]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolilo)-6-(metoxi)-3-quinolincarboxilato de etilo (para su preparación, véase el Producto intermedio 43, 1,2 g, 2,54 mmol) e hidróxido de sodio 1 N (3 ml) en etanol durante 1 día. Se concentró la mezcla de reacción, se recogió en agua y se neutralizó con HCl 1 N. Se filtró el precipitado y se secó, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (0,96 g, 85 %). Masa objetivo de la EMAR-CL calculada para $C_{26}H_{27}N_3O_4$: 446,2080 MH^+ . Hallada: 446,2038; Tr: 2,39 min.

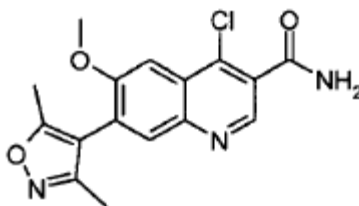
10 Los siguientes productos intermedios se prepararon de una manera análoga al Producto intermedio 49 a partir de los correspondientes derivados de éster:



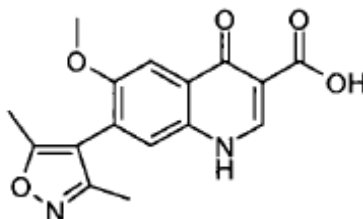
Producto intermedio	R ¹	EMCL, EMAR-CL o RMN de ¹ H
50		Masa objetivo para $C_{23}H_{18}F_3N_3O_5$: 474,1277 MH^+ . Hallada: 474,1241; Tr: 2,20 min
51		EM-IQPA: m/z 408 MH^+ , Tr = 2,42 min
52		Masa objetivo para $C_{23}H_{22}N_3O_4$: 404,1610 MH^+ . Hallada: 404,1578; Tr: 2,16 min
53		EM-IQPA: m/z 440 MH^+ , Tr = 2,60 min
54		EM-IQPA: m/z 456 MH^+ , Tr = 2,70 min

Producto intermedio 55: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-[[*(1R)*]-1-(2-piridinil)etil]amino}-3-quinolincarboxamida

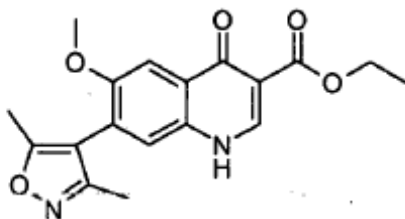
5 Se disolvieron 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el
 Producto intermedio 56, 50 g, 151 mmol) y [(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]amina (35,3 g, 181 mmol, NetChem) en *N*-metil-2-
 10 pirrolidona (NMP, 250 ml). Se añadió DIPEA (79 ml, 452 mmol), se calentó la solución hasta 120 °C durante una
 noche, se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (1 l). Se lavó la solución con agua (2 x 1 l), salmuera (500 ml), se
 secó (sulfato de sodio) y se evaporó el disolvente, dando una goma de color marrón oscuro. Se extrajeron los
 lavados acuosos con DCM (2 x 600 ml). Se lavaron los extractos combinados con una mezcla de salmuera saturada
 (300 ml) y agua (1 l), dando una emulsión densa que tardó aproximadamente 2 h a separarse. Se secó la capa
 orgánica (sulfato de sodio) y se evaporó, dejando un líquido de color marrón. Se disolvió este líquido en acetato de
 etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó (sulfato de sodio) y se evaporó, dando una goma de color
 15 marrón. Se combinó este material con la anterior goma de color marrón, se disolvió en DCM (150 ml) y se cargó en
 una columna de sílice (750 g), que se eluyó con un amoniaco 2 M en gradiente de metanol/DCM (0-12 %), dando,
 después de la evaporación de los disolventes al vacío, 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-[[*(1R)*]-1-(2-
 piridinil)etil]amino}-3-quinolincarboxamida en forma de una espuma de color beis (45,1 g). Esta se usó en la
 siguiente etapa (Ejemplo 36) sin purificación adicional. RMN de ¹H CDCl₃: δH 9,44 (1H, d), 8,71 (1H, s), 8,62 (1H, d),
 7,74 (1H, m), 7,68 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,23 (1H, m), 6,06 (2H, b), 5,36 (1H, m), 3,51 (3H, s), 2,32 (3H,
 20 s), 2,17 (3H, s), 1,73 (3H, d, parcialmente oscurecido por el agua). Se recogieron y evaporaron las fracciones mixtas
 de la columna, dando una goma de color marrón. Esta se disolvió en DCM (20 ml) cargado en una columna de sílice
 (330 g) y se eluyó con un amoniaco 2 M en gradiente de metanol/DCM (0-10 %), dando, después de la evaporación
 de los disolvente, 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-[[*(1R)*]-1-(2-piridinil)etil]amino}-3-quinolincarboxamida
 en forma de una goma de color beis (3,4 g). RMN de ¹H CDCl₃: δH 9,44 (1H, d), 8,71 (1H, s), 8,62 (1H, d), 7,74 (1H, m),
 7,68 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,23 (1H, m), 6,07 (2H, b), 5,36 (1H, m), 3,51 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,17 (3H,
 25 s), 1,73 (3H, d, parcialmente oscurecido por el agua). EMCL (Procedimiento HpH): MH⁺ 418, Tr: 0,87 min.

Producto intermedio 56: 4-Cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida

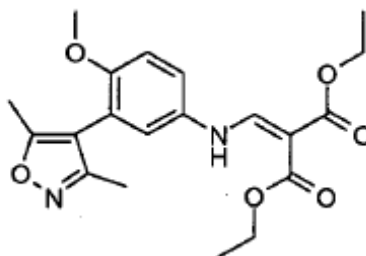
30 Se calentó ácido 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico (para su preparación,
 véase el Producto intermedio 57, 54 g, 172 mmol) en oxicluro de fósforo (80 ml, 859 mmol) durante 4 h, después
 se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y reposar durante una noche. Se redujo la mezcla a sequedad al vacío
 y se destiló el residuo de color marrón azeotrópicamente con tolueno (2 x 300 ml). La goma de color marrón oscuro
 resultante se disolvió en THF (300 ml) con calentamiento y ultrasonidos, y se añadió la solución resultante gota a
 gota a hidróxido de amonio (33 % p/p, 500 ml) con enfriamiento en baño de hielo. Se agitó la mezcla durante 30 min,
 35 después se concentró hasta la mitad del volumen, se diluyó con agua (100 ml) y se recogió el sólido marrón oscuro
 resultante por filtración. Se lavó el sólido con agua (100 ml) y se secó al vacío a 50 °C durante 3 días, dando 4-cloro-
 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida en forma de un sólido marrón (50,8 g). RMN de ¹H D₆-
 DMSO: δH 8,75 (1H, s), 8,19 (1H, s ancho), 8,01 (1H, s), 7,98 (1H, s ancho), 7,62 (1H, s), 4,00 (3H, s), 2,34 (3H, s),
 2,14 (3H, s). EMCL (procedimiento de formiato): MH⁺ 332/334, Tr: 0,76 min.

Producto intermedio 57: Ácido 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico

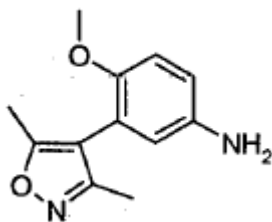
Se suspendió 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-hidroxi-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxilato de etilo (para su preparación, véase el Producto intermedio 58, 70,2 g, 205 mmol) en una mezcla de etanol (200 ml) e hidróxido de sodio (2 M, 308 ml, 615 mmol), y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se concentró la reacción hasta 200 ml aproximadamente al vacío, se diluyó con agua (500 ml) y la solución resultante se lavó con acetato de etilo (200 ml). Se acidificó la fase acuosa a pH 4 con ácido clorhídrico (1 M), se agitó vigorosamente la suspensión resultante durante 10 min. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua (200 ml) y se secó durante una noche a 40 °C al vacío, dando ácido 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-hidroxi-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxílico en forma de un sólido de color beis (54,7 g). Este se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H D₆-DMSO: δ H 15,51 (1H, s), 13,36 (1H, b), 8,88 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,71 (1H, s), 3,94 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,13 (3H, s). EMCL (procedimiento de formiato): MH⁺ 315, Tr: 0,80 min.

Producto intermedio 58: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-hidroxi-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxilato de etilo

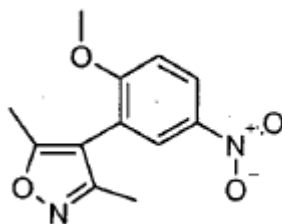
Se añadió (([3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-(metiloxi)fenil]amino)metiliden)propanodioato de dietilo (para su preparación, véase el Producto intermedio 59, 50 g, 129 mmol) en pequeñas porciones durante 15 min a difeniléter en ebullición (300 ml) (temperatura de aprox. 255 °C). Se calentó la mezcla durante un 30 min más y se dejó enfriar la mezcla hasta 50 °C. Se diluyó la reacción con ciclohexano (300 ml) y se enfrió aún más, dando un residuo alquitranado espeso. Se decantó el disolvente sobrenadante y se calentó el residuo a reflujo en acetato de etilo (300 ml) durante 20 min, después se diluyó con ciclohexano (200 ml) y se enfrió a temperatura ambiente. Se recogió el residuo sólido por filtración, se lavó con dietiléter (200 ml) y se secó al vacío a 40 °C, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-hidroxi-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxilato de etilo en forma de un polvo de color marrón (28,1 g). Este se usó sin purificación adicional en la reacción subsiguiente (Producto intermedio 57). RMN de ^1H D₆-DMSO: δ 12,28 (1H, s), 8,55 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,51 (1H, s), 4,22 (2H, c), 3,88 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,29 (3H, t).

Producto intermedio 59: ([3-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-(metiloxi)fenil]amino)metiliden)propanodioato de dietilo

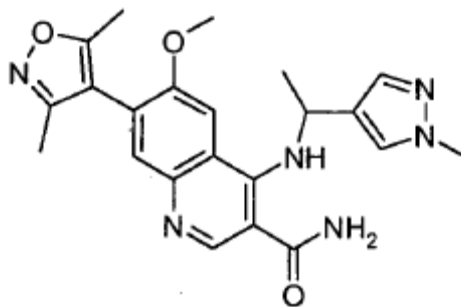
Se disolvió [3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-(metiloxi)fenil]amina (para su preparación, véase el Producto intermedio 60, 27,4 g, 126 mmol) en [(etiloxi)metiliden]propanodioato de dietilo (27,1 g, 126 mmol) y se calentó hasta 130 °C. Se calentó la solución durante 1 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se redujo a sequedad al vacío, dando (([3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-(metiloxi)fenil]amino)metiliden)propanodioato de dietilo (50,1 g), que después de reposar durante una noche, se convirtió en un sólido cristalino de color marrón. RMN de ^1H CDCl₃: δ H 11,02 (1H, d), 8,44 (1H, d), 7,16 (1H, dd), 6,98 (1H, d), 6,91 (1H, d), 4,34-4,22 (4H, m), 3,81 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,40-1,31 (6H, m). EMCL (procedimiento de formiato): MH⁺ 389, Tr: 1,17 min.

Producto intermedio 60: [3-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-(metiloxi)fenil]amina

5 Se disolvió 3,5-dimetil-4-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]isoxazol (para su preparación, véase el Producto intermedio 61, 68 g, 274 mmol) en acetato de etilo (1 l) y se lavó la solución con solución de sulfito de sodio (5 %, 500 ml). Se secó la capa orgánica (sulfato de sodio) y se filtró a través de un lecho corto de 3 cm de gel de sílice. Se diluyó el filtrado con etanol (1 l) y se añadió a Pd/C (tipo E101 NOW, 10 g) en un matraz de hidrogenación purgado al vacío/nitrógeno de 5 l al vacío. Se agitó la mezcla durante 24 h. Se purgó la mezcla con ciclos de vacío/nitrógeno (x 3), se filtró a través de Celite en atmósfera de nitrógeno y se evaporó el filtrado al vacío, dando 3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-(metiloxi)anilina de [3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-(metiloxi)fenil]amina (62,3 g). RMN de ^1H CDCl_3 : δH 6,82 (1H, d), 6,71 (1H, dd), 6,50 (1H, d), 3,71 (3H, s), 3,46 (2H, b), 2,31 (3H, s), 2,18 (3H, s). EMCL (procedimiento de formiato): MH^+ 219, Tr: 0,48 min.

Producto intermedio 61: 3,5-Dimetil-4-[2-metiloxi)-5-nitrofenil]isoxazol

15 Se combinaron 3-yodo-4-(metoxi)nitrobenzoceno (65 g, 233 mmol, Matrix Scientific), ácido (3,5-dimetil-4-isoxazolil)borónico (36,1 g, 256 mmol) y carbonato de cesio (152 g, 466 mmol) con DME (80 ml) y agua (40 ml), y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min, a continuación, se añadió catalizador PEPPSI® (3,96 g, 5,82 mmol) y se calentó la mezcla hasta 90 °C durante 4 h, después se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (800 ml). Se filtró la suspensión resultante a través de Celite y se lavó el filtrado con agua (2 x 500 ml). Se secó el disolvente (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó, dando un sólido de color marrón que se trituró con éter (30 ml). El producto sólido se lavó con éter (100 ml), dando 3,5-dimetil-4-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]isoxazol en forma de un sólido de color beis (48,2 g). RMN de ^1H CDCl_3 : δH 8,30 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 7,07 (1H, d), 3,94 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,17 (3H, s). EMCL (procedimiento de formiato): MH^+ 249, Tr: 1,01 min.

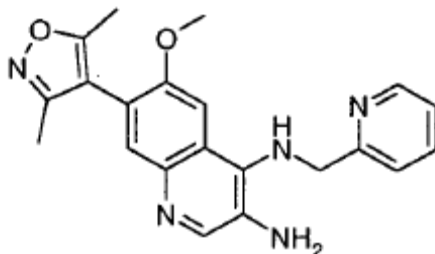
Producto intermedio 62: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]amino]-3-quinolincarboxamida

25 Se calentaron 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 56, 200 mg, 0,603 mmol) y [1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]amina (113 mg) en una mezcla de DIPEA (0,326 ml, 1,869 mmol) y N-metil-2-pirrolidona (NMP) (15 ml) a 120 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (300 ml) y salmuera (200 ml), se secaron (sulfato de sodio) y

30

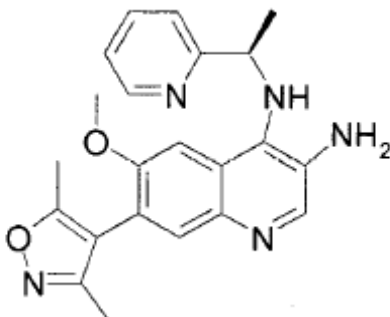
se evaporaron. Se disolvió la goma resultante en DCM (3 ml) se cargó en un cartucho de sílice (100 g), que después se eluyó con un gradiente de amoniaco metanólico 2 M/DCM (0-12 %), dando, después de la evaporación de las fracciones que contenían producto al vacío 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-[[1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil]amino]-3-quinolincarboxamida (110 mg). EMCL (procedimiento de formiato): MH⁺ 421, Tr: 0,62 min.

5 **Producto intermedio 63: 7-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-*N*⁴-(piridin-2-ilmetil) quinolina-3,4-diamina**



Se calentaron una solución de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitroquinolina (para su preparación, véase el Producto intermedio 18, 2,5 g,) y (2-piridinilmetil)amina (1,41 g) en acetonitrilo (30 ml) hasta 80 °C durante 2 h. Se extrajo la mezcla con DCM y se lavó la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se recogió el residuo en dietiléter, se filtró y se secó al vacío. Se disolvió el residuo en etanol (20 ml) y HCl (3,8 ml, conc.). A continuación, se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (5,6 g) en cuatro porciones y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 40 °C. Se hidrolizó la mezcla usando hidróxido de sodio (1 N), se extrajo con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/metanol (56,5/3,5), dando 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-*N*⁴-(piridin-2-ilmetil)quinolin-3,4-diamina (500 mg) en forma de una espuma de color marrón claro.

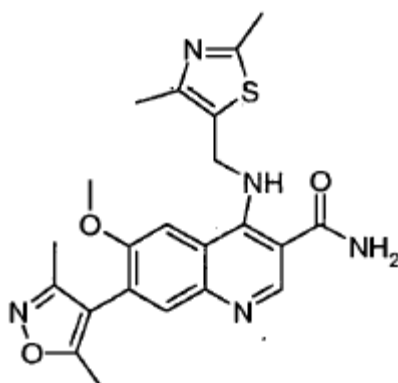
15 **Producto intermedio 64: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazol)-6-(metiloxi)-*N*⁴-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-3,4-quinolindiamina**



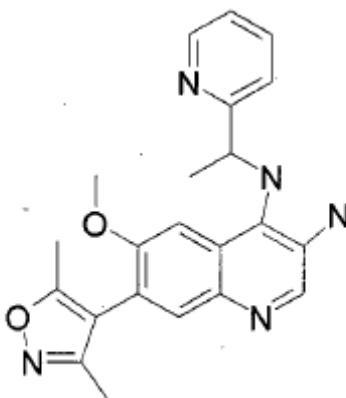
20 Se calentó una solución de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitroquinolina (para su preparación, véase el Producto intermedio 18, 400 mg) y (*R*)-1-(piridin-2-il)etanamina (293 mg) en acetonitrilo (30 ml) hasta 60 °C durante 2 h. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se recogió el compuesto resultante en éter, se filtró y se secó al vacío. Se disolvió el residuo en etanol (20 ml) y HCl (3,8 ml). A continuación, se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (0,89 g) en cuatro porciones y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 40 °C.

25 Se hidrolizó la mezcla de reacción con una solución de hidróxido de sodio (1 N). Se extrajo la mezcla con DCM, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró sobre Celite y se concentró a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (95/5) y se recogió el producto obtenido en diisopropiléter, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-*N*⁴-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-3,4-quinolindiamina (250 mg) en forma de un polvo de color marrón. EMCL: Tr = 2,62 min.

30

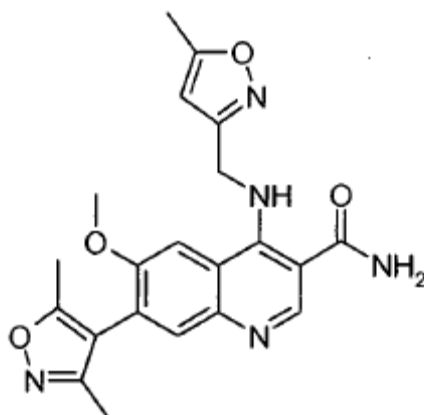
Producto intermedio 65: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-[[[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino]-6-(metiloxi)-3-quinolinacarboxamida

5 A una solución de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolinocarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 56, 0,5 g) en acetonitrilo (50 ml), se añadió una solución de [(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]amina (0,64 g, diclorhidrato disponible de Matrix Scientific) en acetonitrilo (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h, tras lo que se añadió otra porción de amina (0,5 g). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante una noche y luego se vertió en agua. Se extrajo la fase de mezcla con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, dando un sólido pegajoso de color amarillo. Este último se
10 se recristaliza en acetonitrilo, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-[[[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino]-6-(metiloxi)-3-quinolinocarboxamida (0,33 g) en forma de cristales blancos. EMCL: MH⁺ 438,06, [M-H]⁻ 436,13.

Producto intermedio 66: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-N⁴-[1-(2-piridinil)etil]-3,4-quinolindiamina

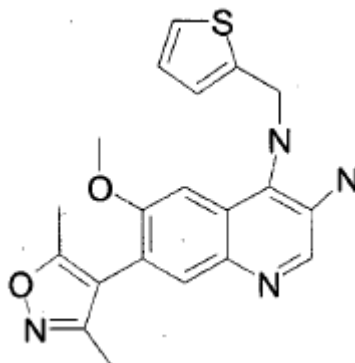
15 Se calentó una solución de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitroquinolina (para su preparación, véase el Producto intermedio 18, 1 g) y (2-piridinilmetil)amina (810 mg) en acetonitrilo (30 ml) hasta 80 °C durante 2 h. Se extrajo la mezcla con DCM, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se recogió el compuesto en bruto en dietiléter, se filtró y se secó el filtrado al vacío. Se disolvió el sólido en etanol (20 ml) y ácido clorhídrico (3,8 ml, conc). Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (5,6 g) en 4 porciones y se calentó la reacción hasta 40 °C durante 1 h. Se hidrolizó la reacción con hidróxido de
20 sodio (1 N) y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad. El residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol (95:5), dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-N⁴-[1-(2-piridinil)etil]-3,4-quinolindiamina (600 mg) en forma de un aceite de color naranja.

Producto intermedio 67: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-[[5-metil-3-isoxazolil]metil]amino)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida



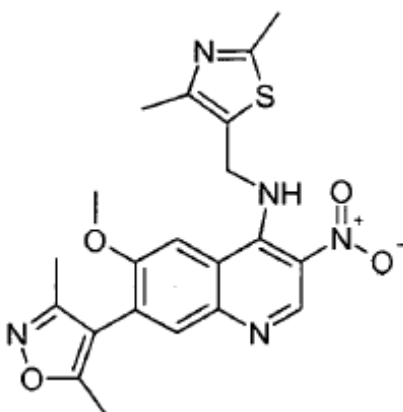
5 Se calentó una solución de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 56, 331 mg) y [(5-metil-3-isoxazolil)metil]amina (2,5 eq) en butanol (20 ml) hasta 110 °C durante 4 h. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad y se hidrolizó con agua. Se extrajo la mezcla con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad (280 mg). Esto se usó sin purificación en la reacción subsiguiente (Ejemplo 52).

Producto intermedio 68: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-N²-(2-tienilmetil)-3,4-quinolindiamina

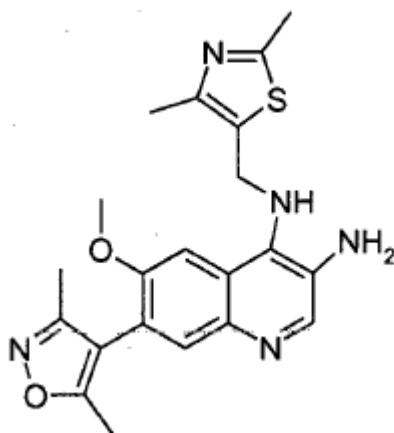


10 A una solución agitada magnéticamente de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 56, 1,5 g) en acetonitrilo (10 ml) en un tubo Shlenk, se añadió (2-tienilmetil)amina (1,53 g). Se cerró herméticamente al tubo Shlenk y se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C durante 24 h. Se añadió agua a la reacción seguida de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se purificó el compuesto en bruto resultante por cromatografía sobre gel de sílice (25 g) eluyendo con DCM/metanol (95:5), dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-N²-(2-tienilmetil)-3,4-quinolindiamina (1,493 g) en forma de un polvo de color crema. EMCL: MH⁺ 409,12, [M-H]⁻ 407,17, Tr: 2,70 min.

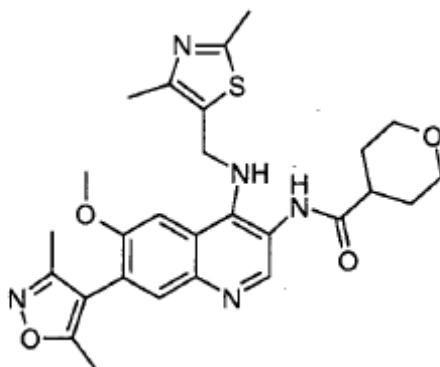
15

Producto intermedio 69: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-(metiloxi)-3-nitro-4-quinolinamina

5 A una solución de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-nitroquinolina (para su preparación, véase el
 Producto intermedio 18, 1,5 g) en acetonitrilo, se añadió [(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]amina (1,6 g) y se agitó la
 mezcla resultante durante una noche a 80 °C. Se añadió otra porción de amina (0,64 g) y se agitó la mezcla a 80 °C
 durante 6 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄
 y se concentró a sequedad, dando un aceite de color rojo oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía
 10 ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol (99:1 después, 95:5), dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-
 [(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-(metiloxi)-3-nitro-4-quinolinamina (1,13 g) en forma de un aceite de color naranja.
 EMCL: MH⁺ 440,05, [M-H]⁻ 438,11.

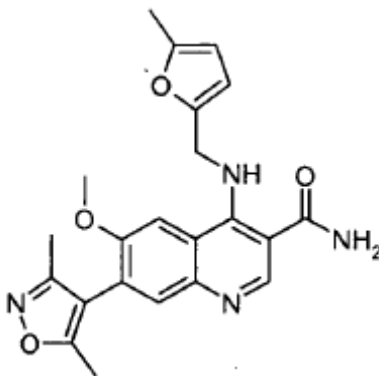
Producto intermedio 70: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-N⁴-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-(metiloxi)-3,4-quinolindiamina

15 A una solución de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-6-(metiloxi)-3-nitro-4-quinolinamina
 (para su preparación, véase el Producto intermedio 69, 1,13 g) en etanol, se añadió ácido clorhídrico (2 ml, conc.).
 Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (2,32 g) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de
 reacción, se diluyó con agua y se basificó usando solución de hidróxido de sodio (1 N). Se filtró el precipitado
 formado a través de Celite y se enjuagó con DCM. Se lavó el filtrado con agua y se secó la fase orgánica sobre
 20 Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice
 eluyendo con DCM/metanol (98:2, a continuación, 93:7), dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N⁴-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-
 5-il)metil]-6-(metiloxi)-3,4-quinolindiamina (0,6 g) en forma de una espuma de color beis. EMCL: MH⁺ 410,10, [M-H]⁻
 408,18.

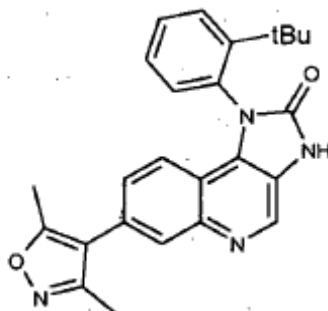
Producto intermedio 71: N-[7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-[[2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il]metil]amino]-6-(metiloxi)-3-quinolinil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida

5 A una solución de ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (0,381 g, producto intermedio 69) en DCM (60 ml), se añadieron sucesivamente trietilamina (0,41 ml) y después HATU (1,115 g), y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-N⁷-[[2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il]metil]-6-(metiloxi)-3,4-quinolindiamina (0,6 g, Producto intermedio 69) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con una solución diluida de hidróxido de sodio y luego con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad.

10 El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo de DCM/metanol (99:1, después, 95:5), dando el producto deseado en forma de un sólido pegajoso de color beis (0,71 g). Se trituró el sólido con diisopropiléter caliente, dando N-[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-[[2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il]metil]amino]-6-(metiloxi)-3-quinolinil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (0,6 g) en forma de cristales de color crema. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₇H₃₂N₅O₄S₁: 522,2175 MH⁺, hallada: 522,2225.

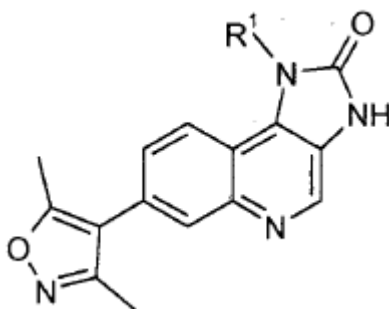
15 Producto intermedio 72: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-4-[[5-metil-2-furanil]metil]amino]-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida

20 Se calentó a reflujo una mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 56, 200 mg) y [(5-metil-2-furanil)metil]amina (200 mg) en 1,4-dioxano durante una noche. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad, y se recogió el residuo en DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-[[5-metil-2-furanil]metil]amino]-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (177 mg) en forma de un polvo de color beis. EMCL: Tr: 2,75, MH⁺ 406,99, [M-H] 405,05.

Ejemplo 1: 1-[2-(*terc*-Butil)fenil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona

5 Se calentó una mezcla de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-*N*^t-(fenilmetil)-3,4-quinolindiamina (para su preparación, véase el Producto intermedio 28, 0,2 g, 0,52 mmol), anhídrido de Boc (2g, 9,17 mmol) y trietilamina (0,1 g) hasta 80 °C durante 2 h. A continuación, se añadió difeniléter (3 g) y se calentó la mezcla de reacción hasta 180 °C durante 3 h. Después de enfriar, se trató la mezcla con hidróxido de sodio acuoso y se lavó con DCM. Se acidificó la fase acuosa con ácido acético y se extrajo con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se hizo precipitar con una mezcla de DCM/hexano, dando el compuesto del título (0,044 g, 20 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 10,47 (s ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,3; 7,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7; 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (s, 9H). (EM-IQPA) *m/z* 413 MH⁺, Tr: 2,92 min. Masa exacta calculada de la EMAR-CL (EN)⁺ para C₂₅H₂₄N₄O₂: 413,1978 MH⁺, hallada: 413,2018, Tr: 2,67 min.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 1:



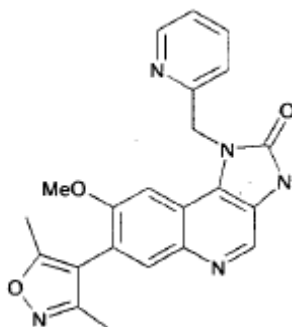
15

Ej.	R ¹	Producto intermedio	EMAR-CL	RMN de ¹ H (300 MHz)
2		29	Masa objetivo para C ₂₂ H ₁₇ N ₄ O ₂ Cl: 405,1118 MH ⁺ . Hallada: 405,1132; Tr = 3,06 min	CDCl ₃ , δ: 9,81 (s, 1H), 8,08 (s ancho, 1H), 7,69 (d, J = 8,9Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 7,7; 7,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
3		30	Masa objetivo para C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₂ : 371,1508 MH ⁺ . Hallada: 371,1507; Tr = 2,37 min	CDCl ₃ , δ: 8,86 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 6H), 5,58 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).
4		31	Masa objetivo para C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ : 377,1978 MH ⁺ . Hallada: 377,1996; Tr = 2,66 min	CDCl ₃ , δ: 11,04 (s ancho, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,7; 7,4 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,03-1,08 (m, 11H).

(Continuación)

Ej.	R ¹	Producto intermedio	EMAR-CL	RMN de ¹ H (300 MHz)
5		32	Masa objetivo para C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ : 351,1821MH+ Hallada: 351,1797; Tr = 2,43 min	CDCl ₃ , δ: 10,92 (s ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,52 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,9; 1,7Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).
6		33	Masa objetivo para C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₃ : 441,1174 MH+ Hallada: 441,1259; Tr = 2,47 min	DMSO-d ₆ , δ: 11,68 (s ancho, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7; 1,7Hz, 1H), 7,66-7,46 (m, 3H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).
7		34	Masa objetivo para C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ : 385,1664MH+ Hallada: 385,1690; Tr = 2,48 min	DMSO-d ₆ , δ: 11,7 (s ancho, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,09 (m, 7H), 6,15 (c, J = 7 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,86 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
8		35	Masa objetivo para C ₂₂ H ₁₇ FN ₄ O ₂ : 389,1414 MH+ Hallada: 389,1379; Tr = 2,40 min	CDCl ₃ , δ: 8,88 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31-7,27 (dd, J = 8,1; 1,7 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,00 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
9		36	Masa objetivo para C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₂ : 372,1460 MH+ Hallada: 372,1472; Tr = 2,06 min	DMSO-d ₆ , δ: 8,80 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8; 1,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,7; 1,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 10: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metoxi)-1-(2-piridinilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



5

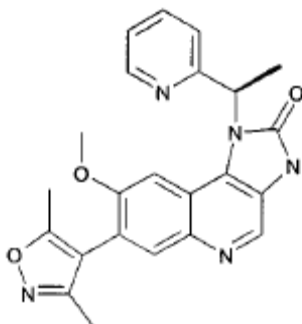
10

Se hizo reaccionar la mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 40, 6 g, 18 mmol) con 2-aminometilpiridina (2,5 eq, 4,23 g, 45 mmol) en CH₃CN (100 ml), y se agitó a 110 °C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se repartió el residuo entre agua y DCM. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-4-[(2-piridinilmetil)amino]-3-quinolin-carboxamida (5,84 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Se añadió un exceso de [bis(trifluoroacetoxi)yo]dobenceno (19,35g, 45 mmol) a una solución de la anterior carboxamida intermedia (5,84 g, 15 mmol). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 h y después se concentró. Se repartió el residuo entre DCM y agua, se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El

producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5), y después se trituró con dietiléter, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color beis (3,9 g, 53,7 %). Masa exacta calculada de la EMAR-CL EN⁺ para C₂₂H₁₉N₅O₃: 402,1566 MH⁺. Hallada 402,1574, Tr: = 2,14 min. (EM-IQPA) *m/z* 402,10 MH⁺, Tr: 2,39 min.

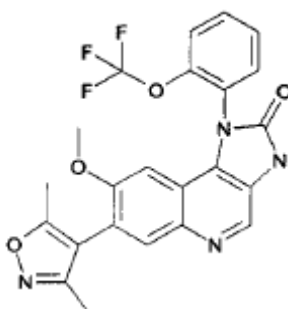
5 **Ejemplo 11: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metoxi)-1-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona**



10 Se hizo reaccionar la mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 40 (6 g, 18 mmol) con (1*R*)-1-(2-piridinil)etanamina (2 eq., 4,43 g, 36 mmol) en CH₃CN (100 ml) y se agitó a 110 °C durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se repartió el residuo entre agua y DCM. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-4-[[[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-amino]-3-quinolincarboxamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Se trató la carboxamida intermedia (6 g) con un exceso de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (19,35 g, 45 mmol) en CH₃CN (100 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, se disolvió el residuo resultante en DCM y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5), se disolvió el compuesto resultante en DCM y se hizo precipitar en dietiléter, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,5 g, 33 %). Masa exacta calculada de la EMAR-CL EN⁺ para C₂₃H₂₁N₅O₃: 416,1722 MH⁺. Hallada 416,1736, Tr: = 2,22 min. (EM-IQPA) *m/z* 415,97 MH⁺, Tr: 2,5 min.

20 Para una preparación alternativa de este compuesto, véase el Ejemplo 36.

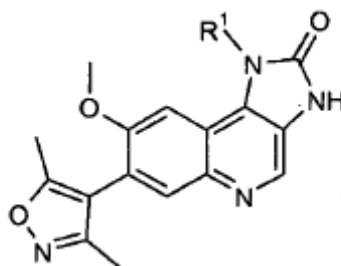
Ejemplo 12: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metoxi)-1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona



25 Se calentó una mezcla de compuesto intermedio 50 (0,1 g, 0,2 mmol) y difenilfosforilazida (0,065 g, 0,24 mmol) en DMF (10 ml) hasta 110 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (98:2), se hizo recristalizar el compuesto resultante en diisopropiléter, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,02, %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: 8,74 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 1,5; 7,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). Masa objetivo de la EMAR-CL calculada para C₂₃H₁₇F₃N₄O₄: 471,1280 MH⁺. Hallada: 471,1250; Tr: 2,47 min.

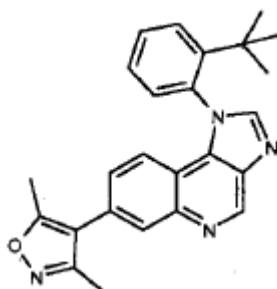
30

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 12:



Ej.	R ¹	Producto intermedio	EMAR-CL	RMN de ¹ H (300 MHz)
13		49	Masa objetivo para C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃ : 443,2083 MH ⁺ . Hallada : 443,2067; Tr = 2,63 min	DMSO-d ₆ , δ: 8,66 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 7,0-7,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,1-7,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,0, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).
14		51	Masa objetivo para C ₂₂ H ₁₇ FN ₄ O ₃ : 405,1363 MH ⁺ . Hallada : 405,1377; Tr = 2,32 min	DMSO-d ₆ , δ: 8,54 (s, 1H), 7,73 (s, ancho, 2H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).
15		52	Masa objetivo para C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ : 401,1613 MH ⁺ . Hallada : 401,1595; Tr = 2,39 min	DMSO-d ₆ , δ: 8,42 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,20-7,09 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).
16		53	Masa objetivo para C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₃ : 437,1425 MH ⁺ . Hallada : 437,1373; Tr = 2,47 min	DMSO-d ₆ , δ: 8,56 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 9,3; 9,3 Hz, 1H), 7,15-6,87 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).
17		54	Masa objetivo para C ₂₃ H ₁₈ ClFN ₄ O ₃ : 453,1129 MH ⁺ . Hallada : 453,1119; Tr = 2,62 min	CDCl ₃ , δ: 8,76 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

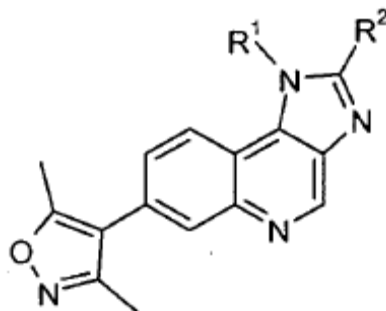
Ejemplo 18: 1-[2-(*terc*-Butil)fenil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



- 5 A una solución de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-*N*⁴-(fenilmetil)-3,4-quinolindiamina (para su preparación, véase el producto intermedio 28, 0,2 g, 0,52 mmol) en DCM (10 ml), se añadieron HOBT (0,081 g, 0,62 mmol), EDCI (0,118 g, 0,62 mmol), Et₃N (0,062 g, 0,62 mmol) y ácido fórmico (0,025 g, 0,52 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se hizo recristalizar el sólido en bruto en EtOAc,
- 10 dando el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (0,1 g, 48 %). P.f.: 216 °C RMN de ¹H (300 MHz,

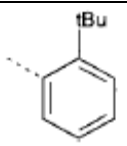
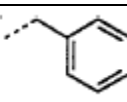
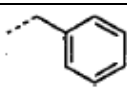
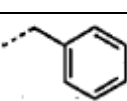
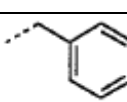
CDCl₃, ppm) δ : 9,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,1; 8,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,7; 7,7 Hz, 1H), 7,15-7,6 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). Masa exacta calculada de EMAR-CL: EN⁺ para C₂₅H₂₄N₄O: 397,2028 MH⁺, hallada: 397,2021; Tr = 3,03 min.

5 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 18 a partir de los productos intermedios correspondientes:

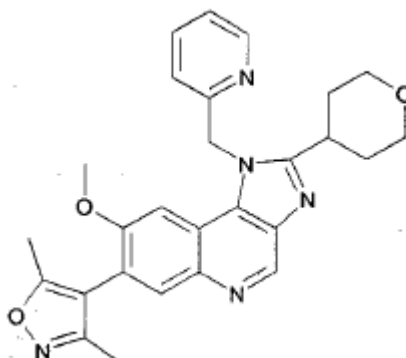


Ej.	R ¹	R ²	Producto intermedio	EM-tiempo de vuelo (TOF)	RMN de ¹ H (300 MHz)
19		CH ₃	28	Masa exacta calculada para C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O: 411,2 185 MH ⁺ Hallada: 411,2154, Tr = 3,08 min	CDCl ₃ , δ : 9,33 (s, 1H), 8,13 (s ancho, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,7, 7,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).
20		-(CH ₂) ₂ OCH ₃	28	Masa exacta calculada para C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₂ : 455,2447 MH ⁺ . Hallada: 455,2455; Tr = 3,04 min	CDCl ₃ , δ : 9,22 (s, 1H), 7,94 (s ancho, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,4, 7,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,4, 7,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 7,4, 7,2 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,98-2,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 0,91 (s, 9H).
21			28	Masa exacta calculada para C ₃₂ H ₃₀ N ₄ O: 487,2498 MH ⁺ . Hallada: 487,2532; Tr = 3,46 min	CDCl ₃ , δ : 9,48 (s, 1H), 8,17 (s ancho, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

(Continuación)

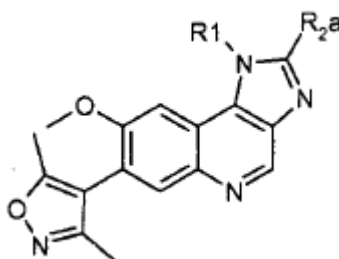
Ej.	R ¹	R ²	Producto intermedio	EM-tiempo de vuelo (TOF)	RMN de ¹ H (300 MHz)
22		isopropilo	28	Masa exacta calculada para C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O: 439,2498 MH ⁺ . Hallada: 439,2526; Tr = 3,36 min	CDCl ₃ , δ: 9,34 (s, 1H), 8,08 (s ancho, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,86 (c, J = 7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7 Hz, 3H).
23		CH ₃	30	Masa exacta calculada para C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O: 369,1715 MH ⁺ . Hallada: 369,1679; Tr = 2,55 min.	CDCl ₃ , δ: 9,28 (s, 1H), 8,09 (s ancho, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 4H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,76 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
24		isopropilo	30	Masa exacta calculada para C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O: 397,2028 MH ⁺ . Hallada: 397,2035; Tr = 2,77 min	CDCl ₃ , δ: 9,33 (s, 1H), 8,22 (s ancho, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 4H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,81 (s, 2H), 3,23 (c, J = 7 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7 Hz, 6H).
25		Terc-butilo	30	Masa exacta calculada para C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O: 411,2185 MH ⁺ . Hallada: 411,2146; Tr = 2,93 min	CDCl ₃ , δ: 9,24 (s, 1H), 8,15 (s ancho, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,25-7,12 (m, 4H), 6,86 (J = 7,4 Hz, 2H), 5,94 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).
26		-(CH ₂) ₂ OCH ₃	30	Masa exacta calculada para C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ : 413,1978 MH ⁺ . Hallada: 413,1940; Tr = 2,59 min	DMSO-d ₆ , δ: 9,35 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7; 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 27: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metoxi)-1-(2-piridinilmetil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imizo[4,5-c]quinolina



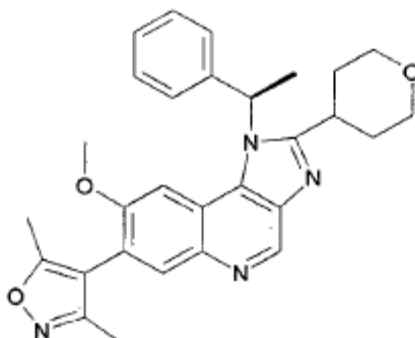
A una solución de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-*N*⁴-(2-piridinilmetil)-3,4-quinolindiamina (para su preparación, véase el Producto intermedio 38, 0,5 g, 1,33 mmol) en DCM (20 ml), se añadió cloruro de tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonilo (1,1 eq., 1,46 mmol, 0,15 g, Apollo Scientific) a 0 °C, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se hidrolizó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró, dando el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Se añadió AcOH (5 ml) al producto en bruto y se agitó la mezcla a 100 °C durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se hidrolizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5) y el compuesto se recrystalizó en acetonitrilo, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (0,13 g, 21 %) Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₇H₂₇N₅O₃: 470,2192 (MH⁺). Hallada: 470,2153, Tr: = 2,18 min. (EM-IQPA) *m/z*: 471,01 MH⁺, Tr: = 2,51 min.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 27:



Ej.	R ¹	R ^{2a}	EMAR-CL	RMN de ¹ H (300 MHz) o EMCL
28			Masa exacta calculada para C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ : 469,2240 MH ⁺ . Hallada: 469,2265, Tr = 2,54 min.	DMSO-d ₆ , δ: 9,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45-7,23 (m, 4H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,11 (s, 2H), 4,02-3,87 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H).
29			Masa exacta calculada para C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₃ : 483,2396 MH ⁺ . Hallada: 483,2368 Tr = 2,62, (EM-IQPA) <i>m/z</i> : 482,93 (M+H) ⁺ , Tr = 2,62 min	(EM-IQPA) <i>m/z</i> : 482,93 (M+H) ⁺ , Tr = 2,92 min.
30		-CH ₂ OCH ₃	Masa exacta calculada para C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃ : 443,2083 MH ⁺ . Hallada: 443,2109, Tr = 2,71, EMCL PA+ Hallada: 442,94, Tr = 2,93 min.	DMSO-d ₆ , δ: 9,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49-7,21 (m, 5H), 6,77 (s ancho, 1H), 6,52-6,34 (m, 1H), 5,05-4,79 (m, 2H), 3,36 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H).

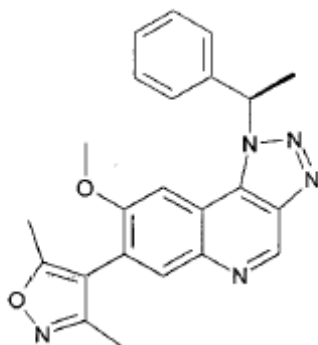
15 **Ejemplo 31:** 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metoxi)-1-[(1*R*)-1-feniletil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



5 A una solución del Producto intermedio 39 (0,5 g, 1,28 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (1,05 eq., 1,4 mmol, 0,15 g, Apollo Scientific), y luego se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 minutos. Se hidrolizó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró, dando el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación. Se añadió AcOH al producto en bruto y se agitó la mezcla a 100 °C durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se hidrolizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5), dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (0,16 g, 26 %). (EM-IQPA) *m/z* 483 MH⁺, Tr: 2,93 min. [α]_D²⁰ = -38,7 ° (c = 0,8005 g/100 ml, CHCl₃).

10 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, ppm)δ: 9,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51-7,21 (m, 5H), 6,73 (s ancho, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,09-3,85 (m, 2H), 3,69-3,45 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,091-1,80 (m, 2H).

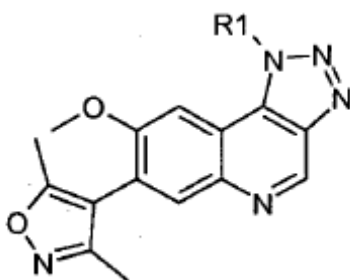
Ejemplo 32: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metoxi)-1-[(1*R*)-1-feniletil]-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]quinolina

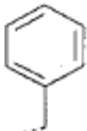


15 A una solución de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-*N*⁴-[(1*R*)-1-feniletil]-3,4-quinolindiamina (para su preparación, véase el Producto intermedio 39, 0,2 g, 0,515 mmol) en DCM (10 ml) enfriada a 0 °C, se añadieron AcOH (0,5 ml) y una solución de nitrito de sodio (0,07 g) en agua (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se trató la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5). Se trituró el sólido en diisopropiléter, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color verde (0,18 g, 87,5 %). Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₃H₂₁N₅O₂: 400,1773 MH⁺. Hallada: 400,1785, Tr: = 3,04 min. (EM-IQPA) *m/z*: 400 MH⁺, Tr: 3,15 min.

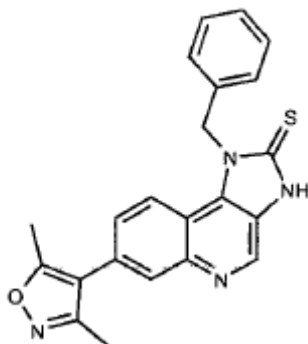
20

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 32:

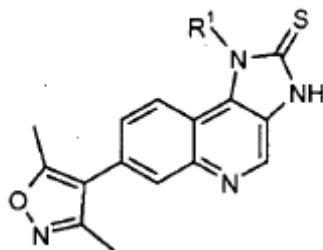


Ejemplo	R ¹	Producto intermedio	EMAR-CL	EMCL
33		30	Masa exacta calculada para C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₂ : 388,1617 MH ⁺ . Hallada: 388,1645, Tr = 2,83 min.	<i>m/z</i> : 400 (M+H) ⁺ , Tr = 3,04 min.

25

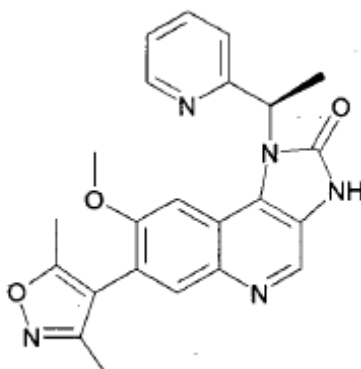
Ejemplo 34: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-1-(bencil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-tiona

- 5 Se agitó una mezcla del Producto intermedio 30 (0,5 g, 1 0,45 mmol), CS₂ (1,6 ml) y trietilamina (0,3 ml) en etanol (10 ml) a 60 °C durante una noche. Se hidrolizó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (95/5), dando el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón (0,1 g, 17,9 %). RMN de ¹H (300 M Hz, DMSO-d₆, ppm) δ: 13,93 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1 0,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7; 1,7 Hz, 1H), 7,48-7,27 (m, 5H), 6,17 (s, 2H), 2,52 (s, 3H) , 2,34 (s, 3H). Masa exacta calculada de la EM-tiempo de vuelo (EN)⁺ para C₂₂H₁₈N₄OS: 387,1280 MH⁺, Hallada: 387,1308; Tr: 2,59 min.
- 10 El siguiente ejemplo se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 34:

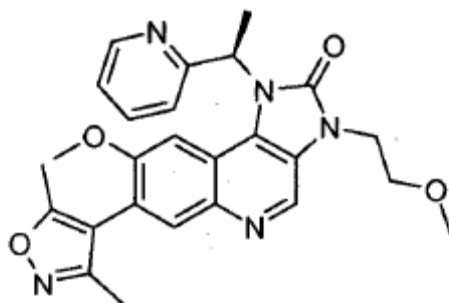


Ej.	R ¹	Producto intermedio	EM-tiempo de vuelo (TOF)	RMN de ¹ H (300 MHz)
35		33	Masa exacta calculada para C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂ S: 457,0946 MH ⁺ . Hallada: 457,0914; Tr = 2,59 min	DMSO-d ₆ , δ: 13,77 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91-7,62 (m, 5H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (s,3H).

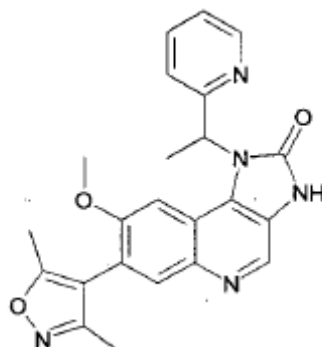
Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de los compuestos intermedios apropiados mediante un procedimiento análogo a los descritos anteriormente:

Ejemplo 36: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona

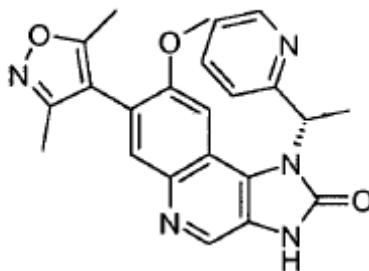
5 Se disolvió 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]amino}-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 55, 45 g, 102 mmol) en metanol (500 ml) e hidróxido de potasio (7,47 g, 133 mmol). Se agitó la mezcla en un baño de hielo, después se añadió diacetato de yodobenceno (39,6 g, 123 mmol) en pequeñas porciones durante 20 minutos y se agitó la mezcla durante 1 h más. Se evaporó el disolvente al vacío, el residuo se diluyó con agua (1 l) y se extrajo la suspensión gomosa resultante con DCM (2 x 300 ml). Se secó el disolvente (sulfato de sodio) y se cargó directamente en una columna de sílice (750 g), que
 10 después se eluyó con un gradiente de amoníaco 2 M en metanol/DCM (0-10 %). Tras la evaporación de los disolventes al vacío, se obtuvo 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (32,7 g) en forma de un sólido de color beis. RMN de ¹H CDCl₃: δH 11,02 (1 H, s ancho), 8,80 (1H, s), 8,70 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,36 (1H, b), 7,29-7,26 (1H, m, parcialmente oscurecido por cloroformo), 6,84 (1H, b), 6,52 (1H, m), 3,55 (3H, s ancho), 2,32 (3H, s), 2,22 (3H, d), 2,16 (3H, s). EMCL (Procedimiento HpH): MH⁺ 416, Tr: 0,85 min.

Ejemplo 37: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-3-[2-(metiloxi)etil]-1-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona

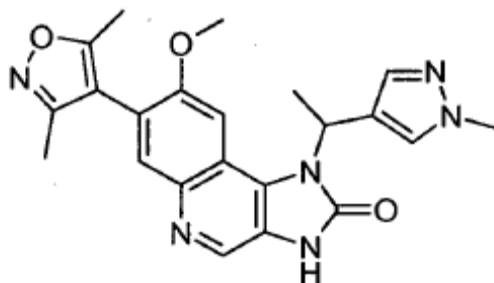
20 Se trató 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (para su preparación, véase el Ejemplo 36, 100 mg) en DMF (5 ml) con 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, unida a polímero (300 mg) y una solución de 2-bromoetilmetiléter (40 mg) en DMF (0,5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente, atmósfera de aire durante ~3 h y después se dejó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la reacción y se lavó la resina con metanol. Se evaporaron los disolventes bajo una corriente de nitrógeno, dejando una goma amarilla que se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó
 25 por MDAP (procedimiento de formiato). Se combinaron las fracciones de producto y se redujeron a sequedad al vacío, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-3-[2-(metiloxi)etil]-1-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona en forma de una goma de color amarillo pálido (56 mg) EMCL (procedimiento de formiato): MH⁺ 474, Tr = 0,80 min.

Ejemplo 38: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

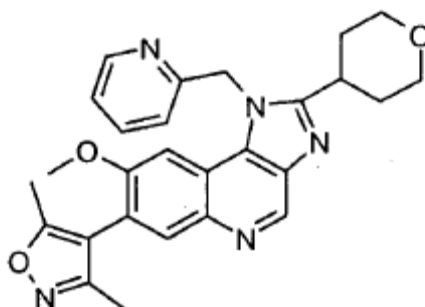
5 Se disolvió 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-[[1-(2-piridinil)etil]amino]-3-quinolincarboxamida (0,39 g, 0,794 mmol) en metanol (10 ml) y se añadió hidróxido de potasio (0,089 g, 1 0,588 mmol), se agitó la mezcla en un baño de hielo, se añadió bis(acetiloxi)(fenil)-L³-yodano (0,307 g, 0,953 mmol) en pequeñas porciones durante 20 minutos y se agitó la mezcla durante 1 h más. Se acidificó la mezcla con ácido acético (0,2 ml), se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se secó el disolvente (sulfato de sodio) y se evaporó, y se disolvió el residuo en DCM (5 ml), se aplicó a un cartucho de sílice (50 g), que se eluyó con un gradiente de metanol/acetato de etilo (0-20 %). Se redujeron las fracciones apropiadas a sequedad al vacío, dando un sólido de color beis. Se trituró este sólido con acetato de etilo caliente (5 ml) y se enfrió, y el sólido se recogió por filtración, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona en forma de polvo de color crema pálido (0,20 g). RMN de ¹H CDCl₃: δH 8,82 (1H, s), 8,70 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,36 (1H, b), 7,29-7,26 (1H, m, parcialmente oscurecido por cloroformo), 6,87 (1H, b), 6,51 (1H, m), 15 3,56 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,22 (3H, d), 2,16 (3H, s). EMCL (procedimiento de formiato): MH⁺ 416, Tr: 0,69 min.

Ejemplo 39: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1S)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

20 Se disolvió 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (para su preparación, véase el Ejemplo 38, ~50 mg) en 3 ml de etanol (3 ml) y heptanos (3 ml) con calentamiento (x 3). Se purificaron las soluciones mediante HPLC quiral usando 6 inyecciones (3 ml) de la solución anterior en una columna Chiralpak IA (20 μm, 5 cm x 25 cm) y la elución con etanol/heptanos (30 %, caudal de 50ml/min, 215 nm de longitud de onda). Se redujeron las fracciones mixtas a sequedad al vacío y se volvieron a procesar como se describe en el procedimiento anterior. Se redujeron las fracciones voluminizadas del primer enantiómero en eluir a sequedad al vacío, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1S)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (61 mg). RMN de ¹H CDCl₃: δH 8,86 (1H, s), 8,68 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,37 (1H, b), 7,29-7,26 (1H, m, parcialmente oscurecido por cloroformo), 6,90 (1H, b), 6,49 (1H, m), 3,58 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,20 (3H, d), 2,16 (3H, s). EMCL (procedimiento de formiato): MH⁺ 416, Tr: 0,71 min.

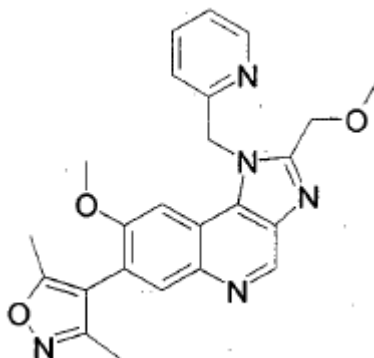
Ejemplo 40: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (

5 Se disolvió 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-4-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]amino]-3-quinolincarboxamida (110 mg, 0,262 mmol, Producto intermedio 61) en metanol (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo, se añadió hidróxido de potasio (19 mg, 0,340 mmol) y la solución se agitó durante 10 min. Se añadió diacetato de yodobenceno (110 mg, 0,340 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h más. Se diluyó la solución con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. Se disolvió el residuo en DCM (4 ml), se aplicó a un cartucho de sílice (25 g) y se eluyó el cartucho con un gradiente de amoniaco 2 M en metanol/DCM (0-10 %), dando, tras la evaporación al vacío de la fracciones que contenían el producto, 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona en forma de sólido de color beis (46 mg). EMCL (procedimiento de formiato): MH⁺ 419, Tr: 0,62 min.

Ejemplo 41: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-piridinilmetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

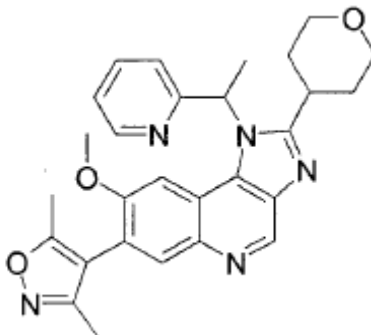
15 A una solución de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metoxi)-3-nitroquinolina (para su preparación, véase el Producto intermedio 18, 7 g) en acetonitrilo (100 ml), se añadió (2-piridinilmetil)amina (6,8 g), y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. Se hidrolizó la mezcla de reacción, se extrajo con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad. Se disolvió una porción de este material (2 g) en etanol (80 ml) y HCl (1 ml, conc.). A continuación, se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1 g) en dos porciones y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se hidrolizó la mezcla de reacción usando una solución saturada de bicarbonato de sodio. Luego, se extrajo con DCM y se filtraron las capas orgánicas combinadas a través de Celite. Se secó el filtrado (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad, dando, después de la cromatografía, 3 g de material. Se disolvió este último en DCM (100 ml) y a esta mezcla se añadieron HATU (3,65 g) y ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (1,25 g). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante una noche a temperatura ambiente y se hidrolizó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad, dando el producto intermedio bruto (2,9 g). Se disolvió este en ácido acético (30 ml) y se calentó la mezcla resultante hasta 90 °C durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con DCM, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol (95:5), y a continuación, se recristalizó en etanol y se secó al vacío, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-piridinilmetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un polvo de color beis (1,88 g). Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₇H₂₈N₅O₃: 470,2192 MH⁺, hallada: 470,2115, Tr = 2,25 min.

35

Ejemplo 43: 4-(8-Metoxi-2-(metoximetil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol

Se disolvió 7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metoxi-N⁴-(piridin-2-ilmetil)quinolina-3,4-diamina (para su preparación, véase el Producto intermedio 63, 500 mg) en DCM (20 ml), y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C. Se añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (1,1 eq) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se hidrolizó la mezcla con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se disolvió el residuo obtenido en ácido acético (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 130 °C durante 16 h. Se trató la mezcla de reacción con hidróxido de sodio (1 M) y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol (95:5). El compuesto resultante se recrystalizó en acetonitrilo y se secó al vacío, dando 4-(8-metoxi-2-(metoximetil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)-3,5-dimetilisoxazol (50 mg) en forma de un polvo de color crema. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₂H₁₉N₅O₃ 430,1879 MH⁺, hallada: 430,1833, Tr: 2,23 min.

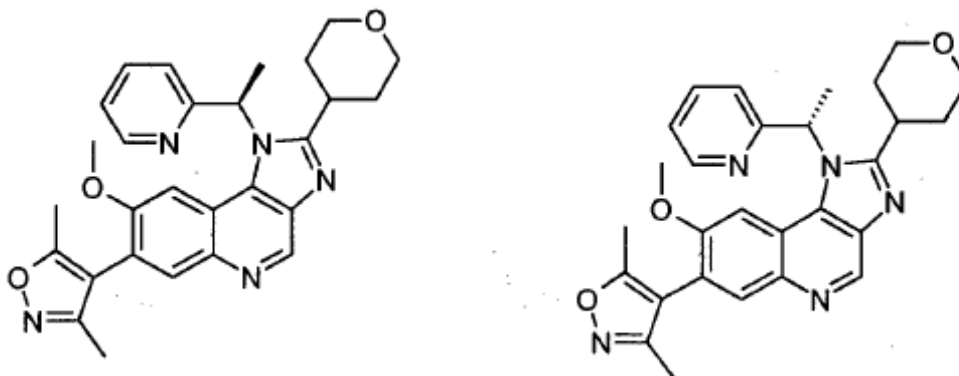
Ejemplo 44: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[1-(2-piridinil)etil]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina



A una solución de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-N⁴-3,4-quinolindiamina (para su preparación, véase el Producto intermedio 64, 380 mg) en DCM (20 ml), se añadió ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (240 mg) seguido de HATU (1,2 equiv) y trietilamina (1,5 equiv). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, y después se hidrolizó usando una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se diluyó el producto en bruto resultante en ácido acético (5 ml) y se calentó hasta 100 °C durante una noche. Se recogió la mezcla de reacción en una mezcla 1:1 de hidróxido de sodio (1 N) y agua (100 ml en total), se extrajo con DCM y se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/metanol (95:5). Se recogió el producto resultante en dietiléter y se secó al vacío, dando ácido 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[1-(2-piridinil)etil]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (400 mg) en forma de un polvo de color gris. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₈H₃₀N₅O₃ 484,2349 MH⁺, hallada: 484,2382, Tr: 2,30 min.

Ejemplo 45: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina y

Ejemplo 46: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*S*)-1-(2-piridinil)etil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina



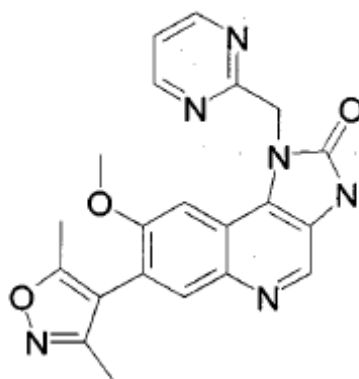
5

Se separó la mezcla racémica de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[1-(2-piridinil)etil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (400 mg) usando una columna semi-preparativa: Chiracel OD, 250 x 20 nm, 10 μ m, eluyendo con hexano/etanol (85:15) [Caudal: 18ml/min, TA, detección UV: 254 nm; volumen de inyección de 900 μ l], dando:

10 **-Isómero 1:** 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R**)-1-(2-piridinil)etil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (55 mg) en forma de un polvo blanco. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₈H₃₀N₅O₃: 484,2349 MH⁺, hallada: 484,2393, Tr: 2,46 min. HPLC analítica (columna Chiracel OD, 250 x 4,6 nm 10 μ m, eluyendo con hexano/etanol (60/40): Tr = 7,868.

15 **-Isómero 2:** 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*S**)-1-(2-piridinil)etil]-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (55 mg) en forma de un polvo de color blanco. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₈H₃₀N₅O₃: 484,2349 MH⁺, hallada: 484,2394, Tr: 2,43 min. Columna de HPLC analítica (Chiracel OD, 250 x 4,6 nm 110 μ m, eluyendo con hexano/etanol (60/40): Tr = 9,377.

Ejemplo 47: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-pirimidinilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona



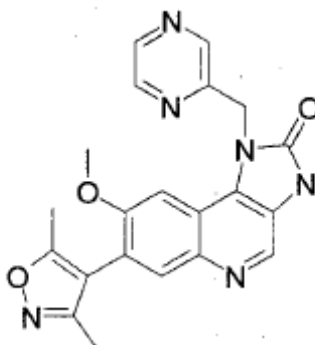
20

En un matraz de 100 ml, se calentó una mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 56, 331 mg) y (2-pirimidinilmetil)amina (273 mg) en acetonitrilo hasta 100 °C durante 2 h. Se hidrolizó la mezcla de reacción con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, dando 350 mg del producto intermedio bruto. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (15 ml), se añadió bis(trifluoroacetoxi)iodo]benceno (0,5 g) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se purificó compuesto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/metanol (95:5), y se recristalizó el residuo resultante en acetonitrilo y se secó al vacío, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-pirimidinilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (70

30

mg) en forma de un polvo de color beis. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₁H₁₉N₆O₃ 403,1519 MH⁺, hallada: 403,1516, Tr = 2,04 min.

Ejemplo 48: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-pirazinilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



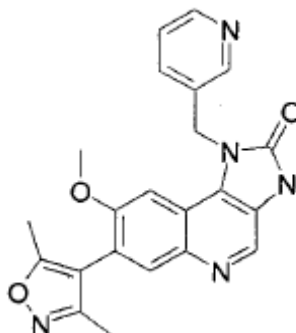
5

En un matraz de 100 ml, se calentó una mezcla de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 56, 331 mg) y (2-pirazinilmetil)amina (2,5 eq) en acetonitrilo hasta 100 °C durante 2 h. Se hidrolizó la mezcla de reacción con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, dando el producto intermedio bruto. Se disolvió el residuo en acetonitrilo (15 ml), se añadió bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (0,5 g) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se purificó el compuesto en bruto resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/metanol (95:5), y se recristalizó el residuo resultante en acetonitrilo y se secó al vacío, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-pirimidinilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (100 mg) en forma de un polvo de color beis. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₁H₁₉N₆O₃ 403,1519 MH⁺, hallada: 403,1550, Tr = 2,06 min.

10

15

Ejemplo 49: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(3-piridinilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

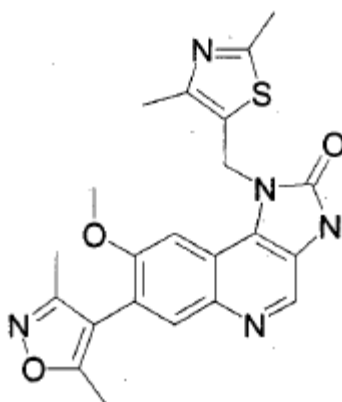


Se calentó una solución de 4-cloro-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 56, 332 mg) y (3-piridinilmetil)amina (2,5 equiv) en acetonitrilo durante 4 h. A continuación, se concentró la mezcla de reacción a sequedad y se hidrolizó con agua. Se extrajo la mezcla con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad, dando el producto intermedio bruto. Se disolvió el residuo parcialmente en acetonitrilo (30 ml), y se añadió bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (800 mg). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad y se hidrolizó con agua. Se extrajo la mezcla con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol (95/5). Se recogió el residuo purificado en dietiléter, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(3-piridinilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (70 mg) en forma de un polvo de color marrón. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₂H₂₀N₅O₃ 402,1566 MH⁺, hallada: 402,1576, Tr = 1,96 min.

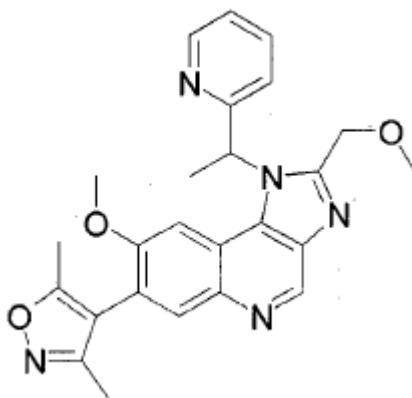
20

25

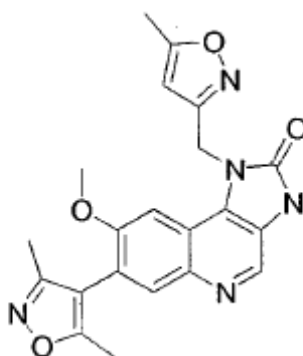
30

Ejemplo 50: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

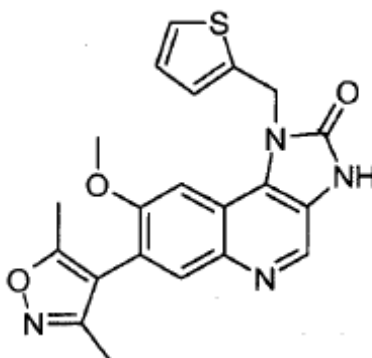
5 A una solución de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino}-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 65, 0,3 g) en acetonitrilo (50 ml), se añadió bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (0,443 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad, dando un aceite de color naranja. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con DCM/metanol (98:2 luego 97:3) dando un sólido pegajoso de color amarillo pálido, que se trituró en diisopropiléter caliente, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0,21 g) en forma de un sólido de color crema. EMCL: MH⁺ 436,06 [MH]⁻ 434,12

Ejemplo 51: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[(metiloxi)metil]-1-[1-(2-piridinil)etil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

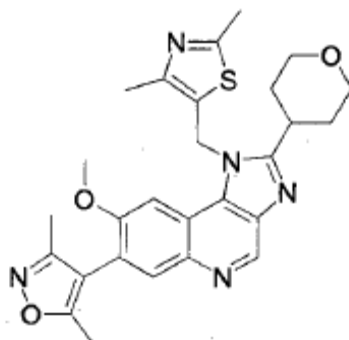
15 A una solución de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-N^d-[1-(2-piridinil)etil]-3,4-quinolindiamina (para su preparación, véase el Producto intermedio 65, 250 mg) en DCM (20 ml), se añadió ácido (metiloxi)acético (116 mg) seguido de HATU (1,2 equiv) y trietilamina (1,5 equiv). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, y después se hidrolizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se disolvió el producto resultante en etanol (60 ml) y se añadió una solución de hidróxido de sodio (1 N, 15 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 16 h y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron DCM (150 ml) y agua (100 ml). Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/metanol (95:5). Se recogió el residuo resultante en acetonitrilo, se lavó con dietiléter y se secó al vacío, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[(metiloxi)metil]-1-[1-(2-piridinil)etil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (90 mg) en forma de un polvo de color beis. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₈H₃₀N₅O₃ 444,2036 MH⁺, hallada: 444,2072, Tr = 2,39 min.

Ejemplo 52: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

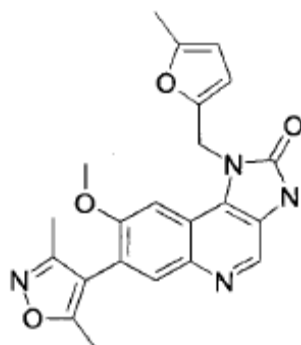
Se disolvió parcialmente 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-[[[(5-metil-3-isoxazolil)metil]amino]-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 67, 280 mg) en acetonitrilo (30 ml), y se añadió bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (800 mg). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 12 h y luego se concentró a sequedad. Se recogió el producto en bruto en agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/metanol (95:5) y después se recogió el producto obtenido en dietiléter, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(5-metil-3-isoxazolil)metil]-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (200 mg). EMCL: Tr = 2,52 min.

Ejemplo 53: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-tienilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

A una solución agitada magnéticamente de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-6-(metiloxi)-N¹-(2-tienilmetil)-3,4-quinolindiamina (para su preparación, véase el Producto intermedio 68, 1,5 g) en acetonitrilo (50 ml) en un matraz de 250 ml dotado de un condensador de reflujo, se añadió bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (2,37 g). Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 2 h, después se calentó a 50 °C durante 1 h. Se añadió agua a la reacción y la mezcla se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (25 g, sílice BP-SUP) eluyendo con DCM y DCM/metanol (95:5). Se trituró el residuo resultante en éter isopropílico caliente, se filtró y se secó, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-tienilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona en 2 lotes (1,114 g en total) en forma de un polvo de color marrón. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₁H₁₈N₄O₃S: 407,1178 MH⁺; hallada: 407,1215; Tr = 2,38 min.

Ejemplo 54: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-8-(metiloxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

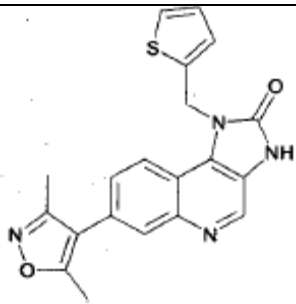
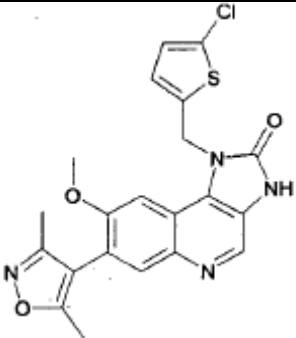
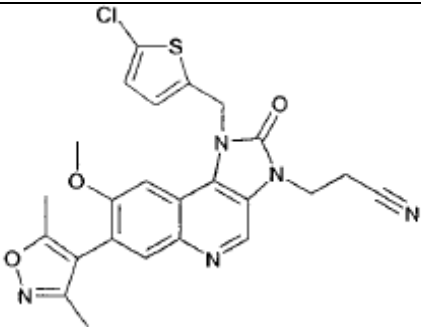
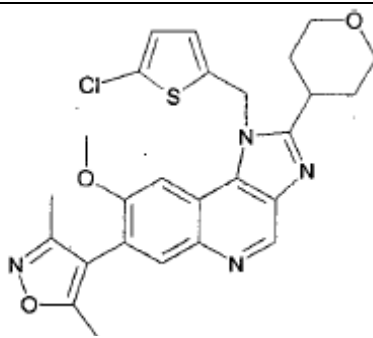
5 Se agitó una solución de *N*-[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]amino]-6-(metiloxi)-3-quinolinil]tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 71, 0,37 g) en ácido acético durante 2 horas a 100 °C. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad y después se recogió el residuo en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con DCM y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol ((8:2, luego 94:6), dando un sólido pegajoso de color beis (0,3 g). Se trituró este último con diisopropiléter caliente, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]-8-(metiloxi)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,22 g) en forma de un sólido blanco. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₇H₃₀N₅O₃S₁: 504,2069 MH⁺, hallada: 504,2021.

Ejemplo 55: 7-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)-1-[(5-metil-2-furanil)metil]-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

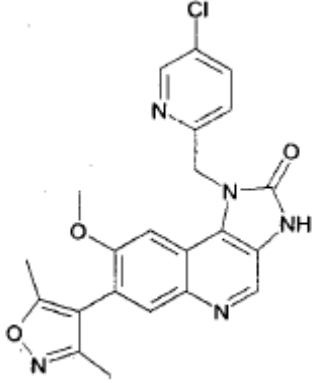
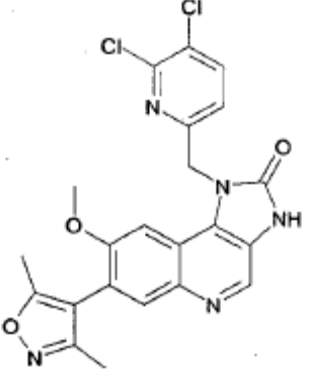
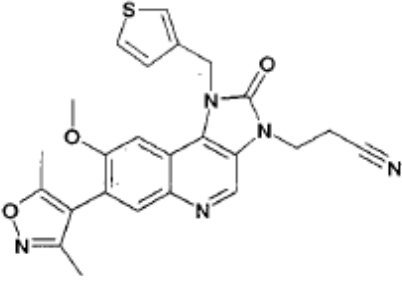
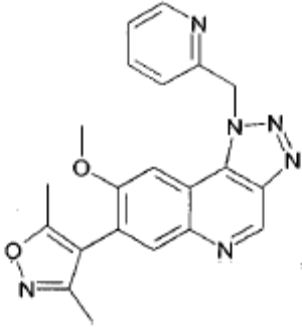
15 Se agitó una mezcla de 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-[(5-metil-2-furanil)metil]amino)-6-(metiloxi)-3-quinolincarboxamida (para su preparación, véase el Producto intermedio 72, 177 mg) y bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (375 mg) en acetonitrilo (10 ml) durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad, se recogió el residuo en agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó, dando 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(5-metil-2-furanil)metil]-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (10 mg) en forma de un polvo de color beis. Masa exacta calculada de la EMAR-CL: EN⁺ para C₂₂H₂₁N₄O₄: 405,1563 MH⁺, hallada: 405,1626; Tr = 2,39.

Ejemplo	Estructura	Nombre
56		3-[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-oxo-1-(2-tienilmetil)-1,2-dihidro-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-3-il]propanonitrilo

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
57		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(2-tienilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
58		1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
59		3-[1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il]propanonitrilo
60		1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

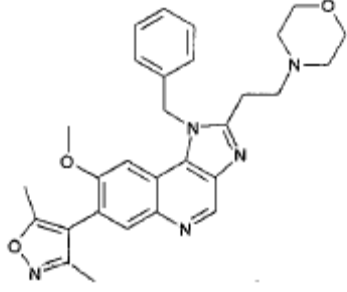
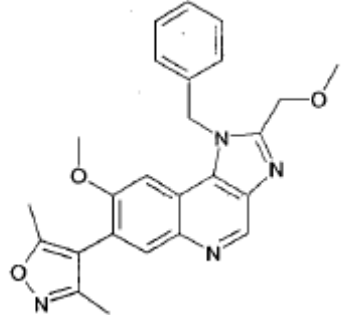
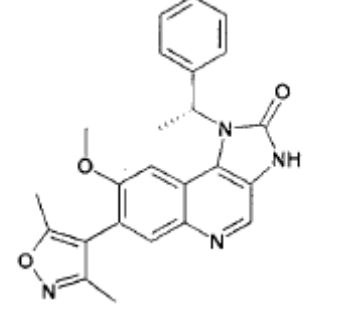
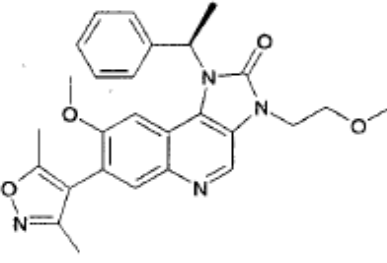
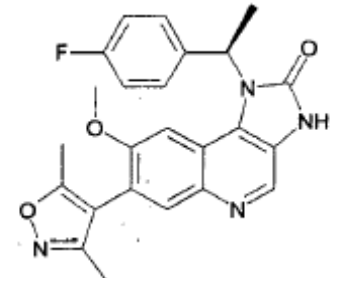
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
61		1-[(5-cloro-2-piridinil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
62		1-[(5,6-dicloro-2-piridinil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
63		3-[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-oxo-1-(3-tienilmetil)-1,2-dihidro-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-3-il]propanonitrilo
64		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-piridinilmetil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>c</i>]quinolina

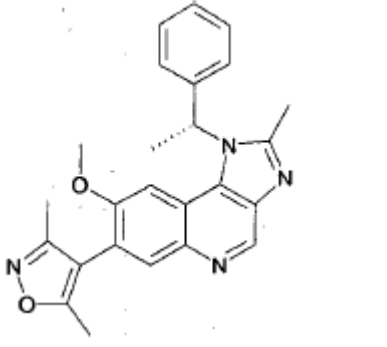
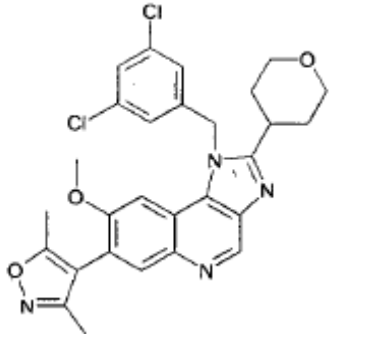
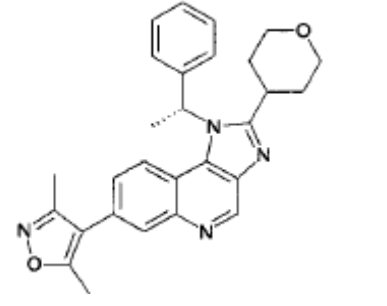
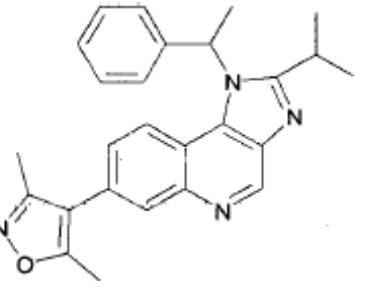
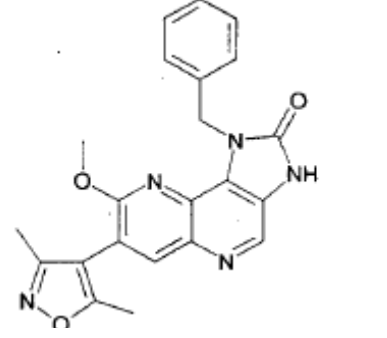
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
65		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-(2-piridinil)etil]-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>c</i>]quinolina
66		{7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il}acetonitrilo
67		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2-[2-(3-piridinil)etil]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
68		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
69		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina

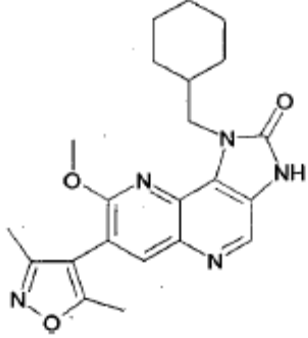
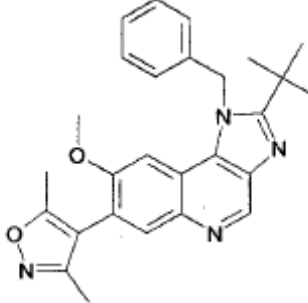
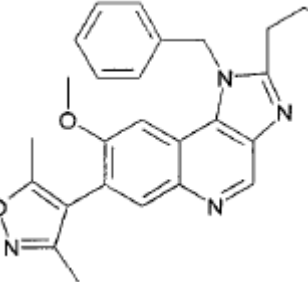
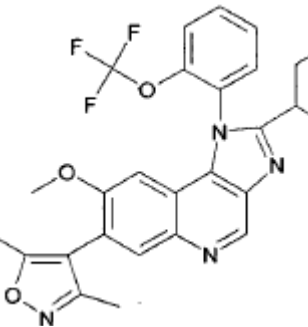
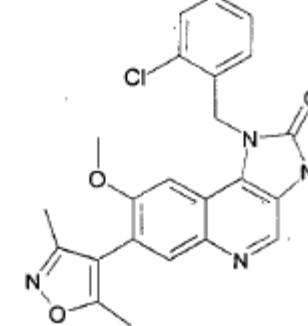
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
70		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[2-(4-morfolinil)etil]-1-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
71		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[(metiloxi)metil]-1-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
72		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
73		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-3-[2-(metiloxi)etil]-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
74		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(1 <i>R</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

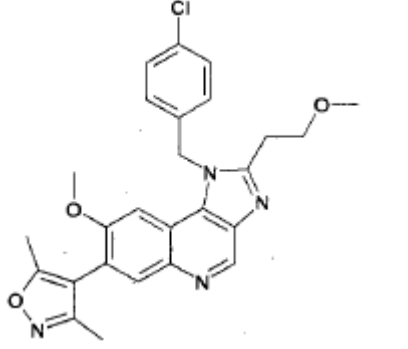
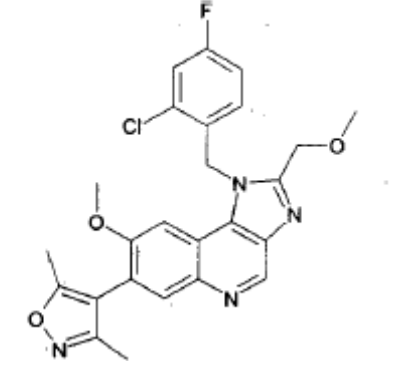
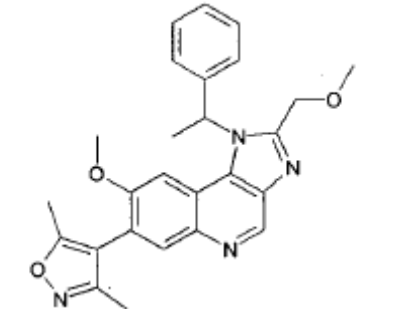
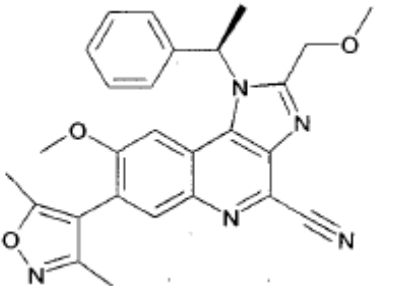
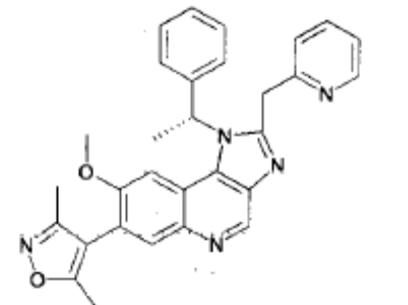
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
75		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-metil-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
76		1-[(3,5-diclorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
77		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletíl]-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
78		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-(1-metiletíl)-1-(1-feniletíl)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
79		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]-1,5-naftiridin-2-ona

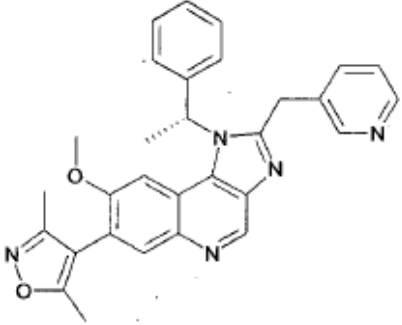
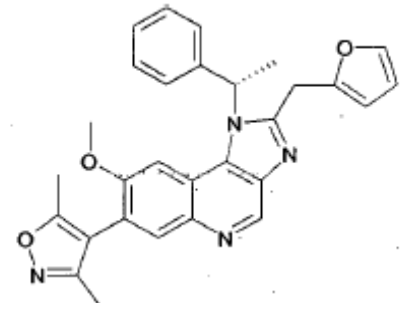
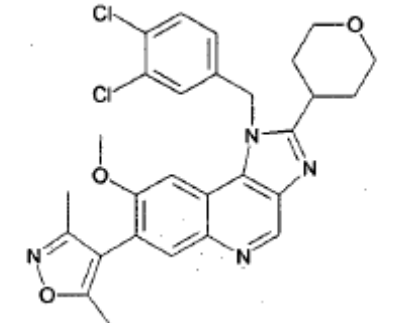
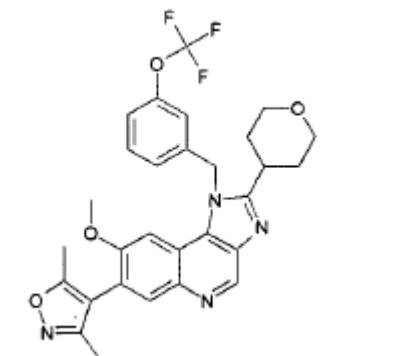
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
80		1-(ciclohexilmetil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]-1,5-naftiridin-2-ona
81		2-(1,1-dimetiletil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
82		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-2-propil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
83		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
84		1-[(2-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

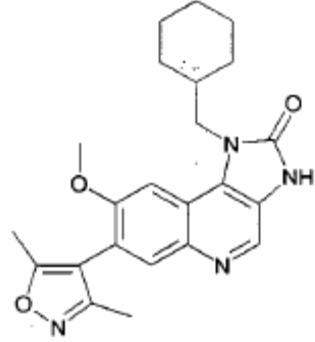
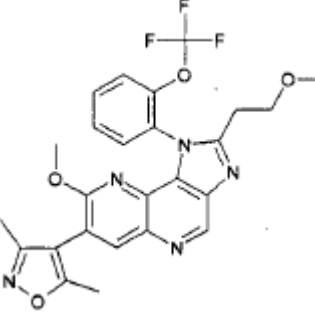
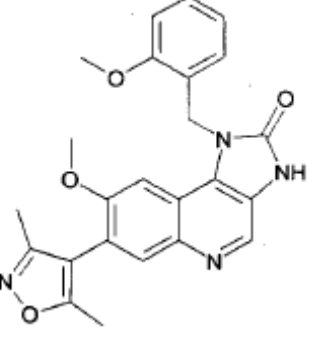
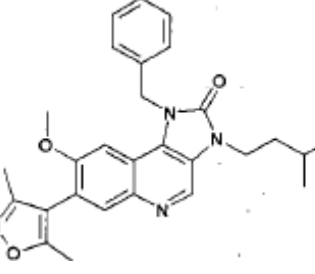
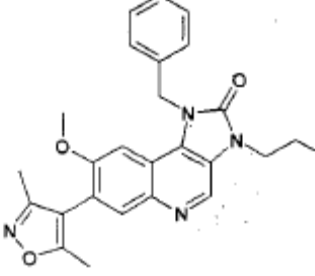
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
85		1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[2-(metiloxi)etil]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
86		1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[(metiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
87		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[(metiloxi)metil]-1-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
88		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[(metiloxi)metil]-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-4-carbonitrilo
89		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2-(2-piridinilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina

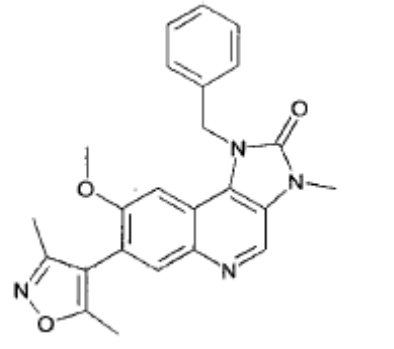
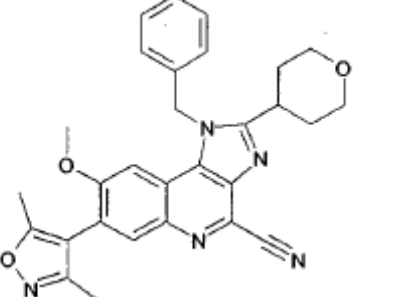
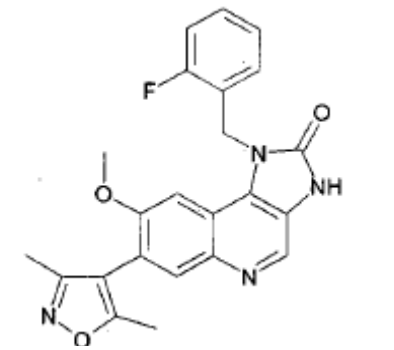
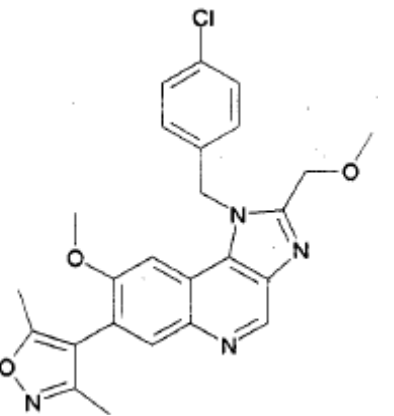
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
90		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2-(3-piridinilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
91		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-(2-furanilmetil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
92		1-[(3,4-diclorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
93		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina

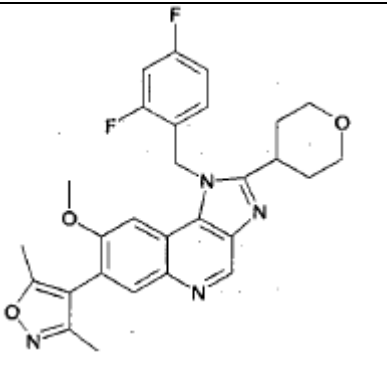
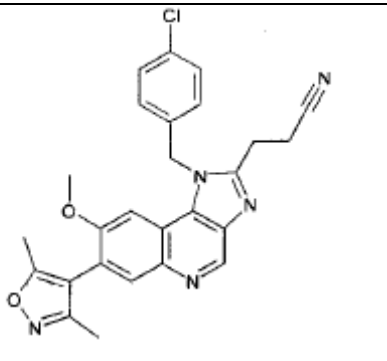
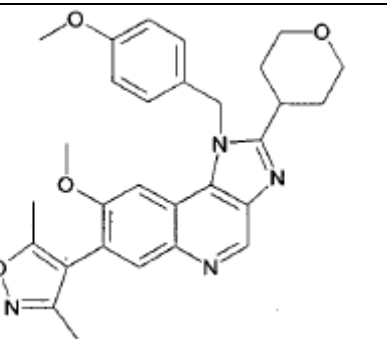
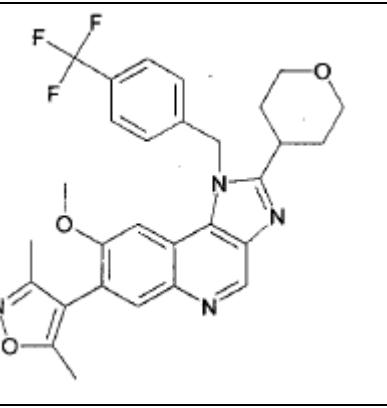
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
94		1-(ciclohexilmetil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
95		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[2-(metiloxi)etil]-1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]-1,5-naftiridina
96		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
97		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-(3-metilbutil)-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
98		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-3-[2-(metiloxi)etil]-1-(fenilmetil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

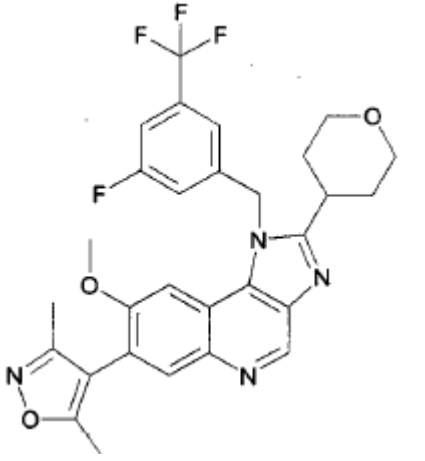
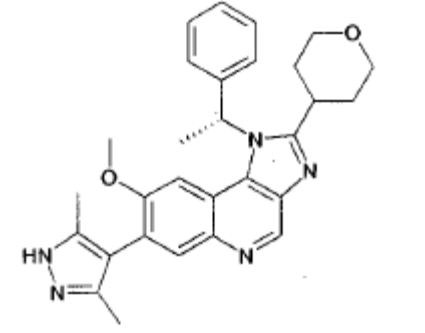
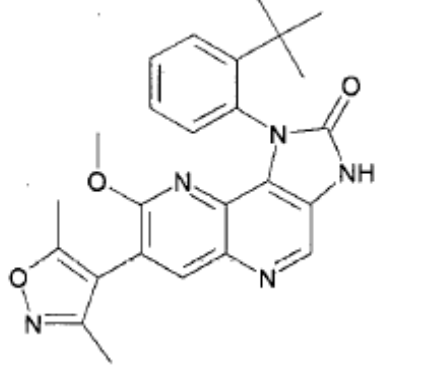
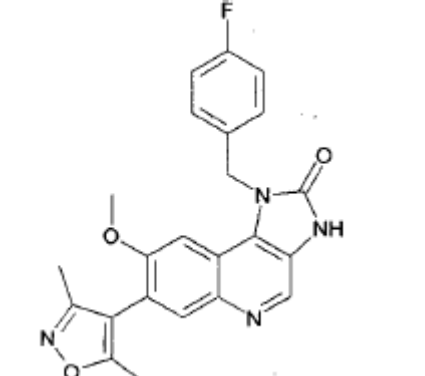
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
99		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-metil-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
100		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina-4-carbonitrilo
101		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(2-fluorofenil)metil]-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
102		1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[(metiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina

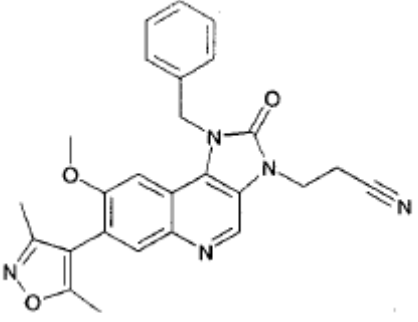
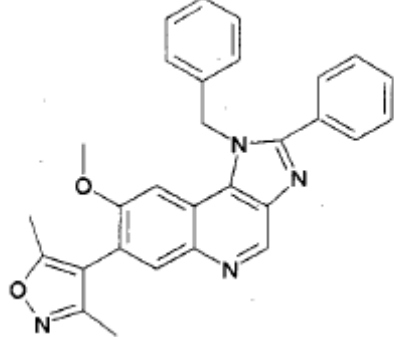
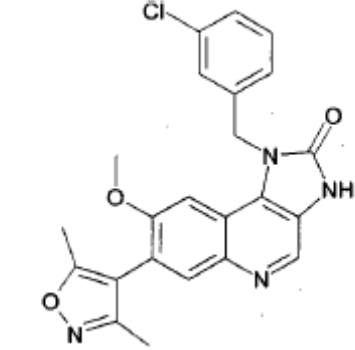
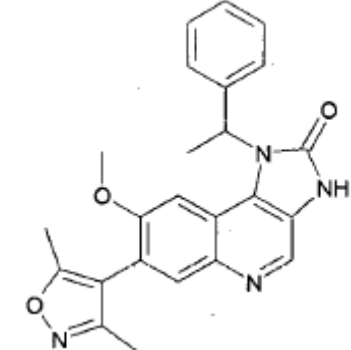
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
103		1-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
104		3-[1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-il]propanonitrilo
107		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[[4-(metiloxi)fenil]metil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
106		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

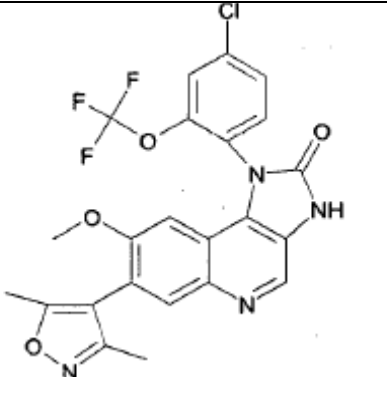
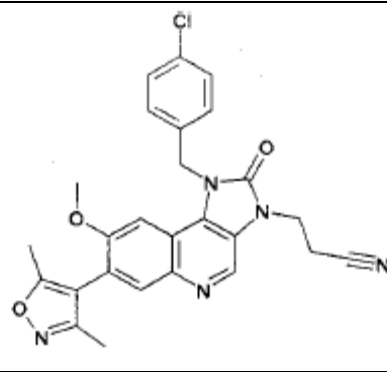
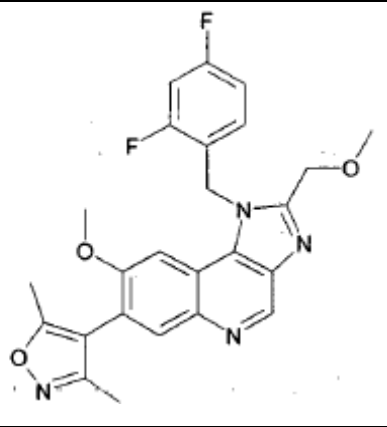
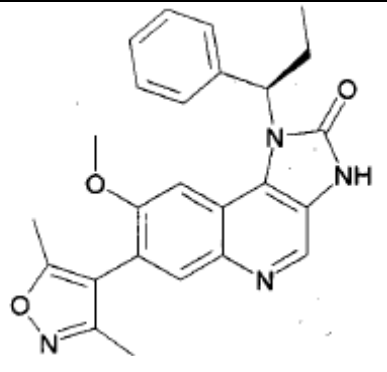
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
107		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
108		7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-8-(metiloxi)-1-[(1R)-1-feniletil]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
109		1-[2-(1,1-dimetiletil)fenil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona
110		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

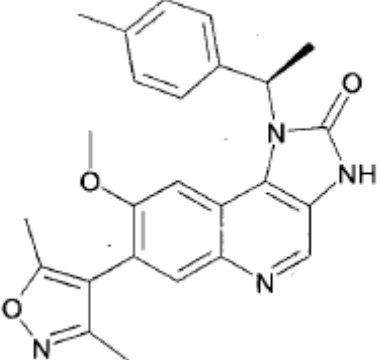
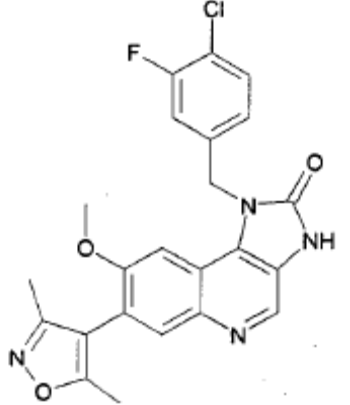
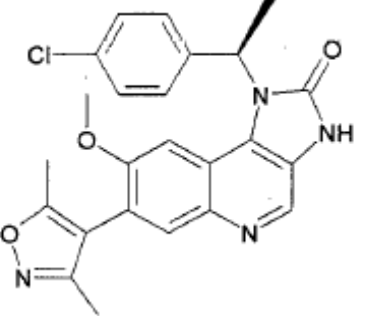
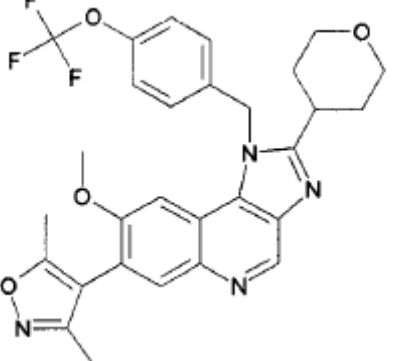
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
111		3-[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-oxo-1-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-3-il]propanonitrilo
112		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-fenil-1-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
113		1-[(3-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
114		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(1-feniletil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

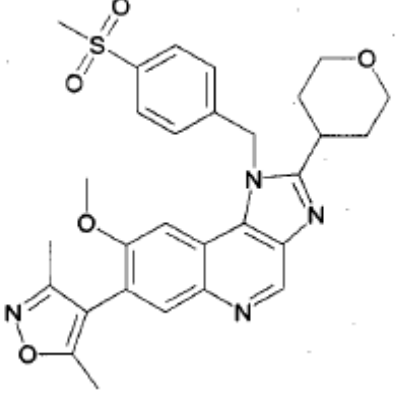
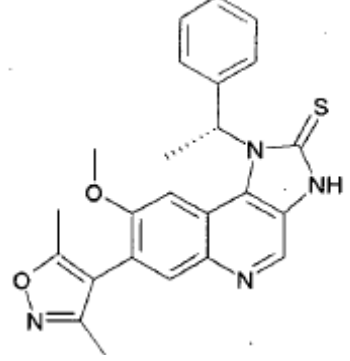
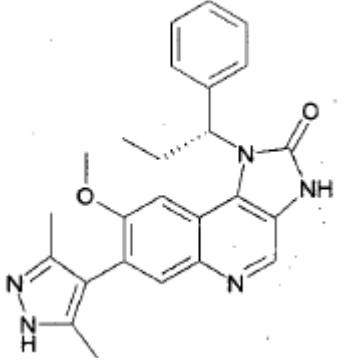
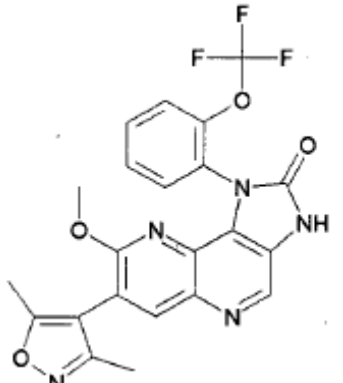
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
115		1-{4-cloro-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
116		3-[1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-oxo-1,2-dihidro-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-3-il]propanonitrilo
117		1-[(2,4-difluorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[(metiloxi)metil]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
118		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-fenilpropil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

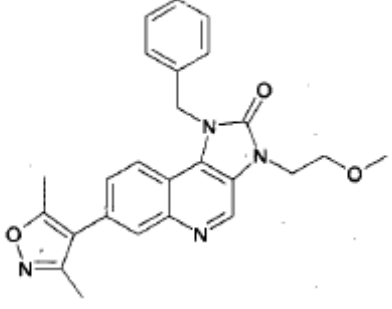
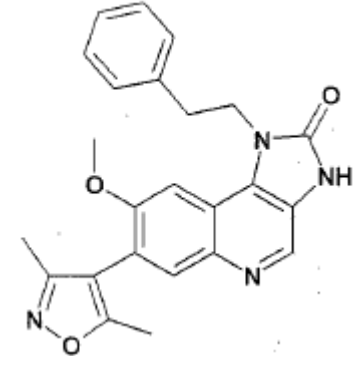
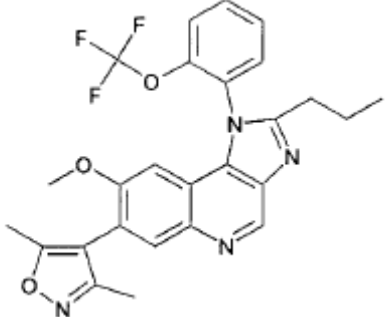
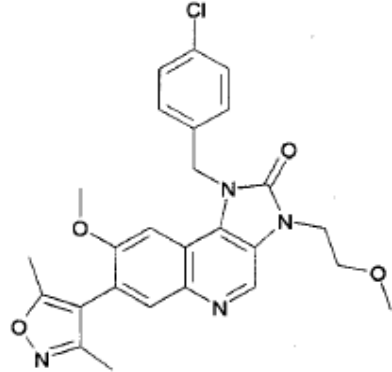
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
119		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-(4-metilfenil)etil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
120		1-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
121		1-[(1 <i>R</i>)-1-(4-clorofenil)etil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
122		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina

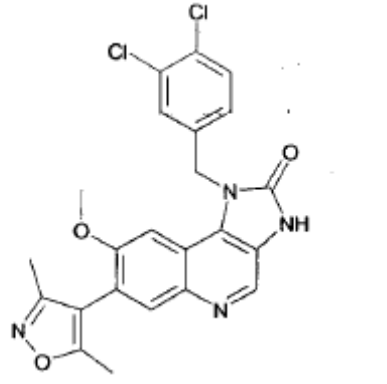
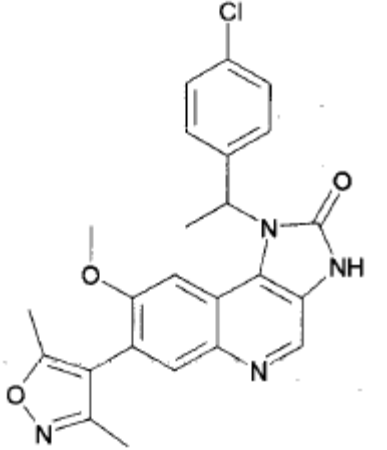
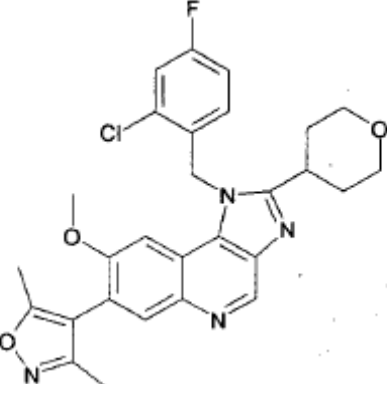
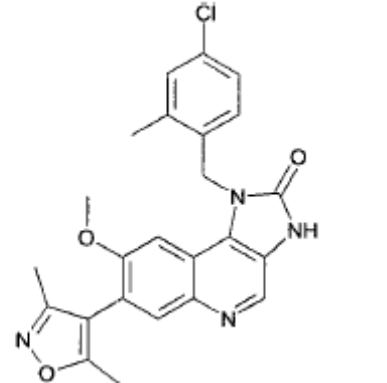
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
123		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[[4-(metilsulfonyl)fenil]metil]-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
124		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina-2-tiona
125		7-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-fenilpropil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
126		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]-1,5-naftiridin-2-ona

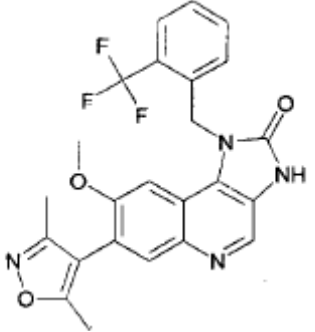
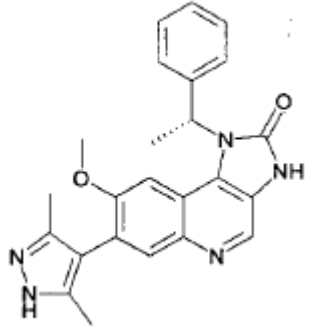
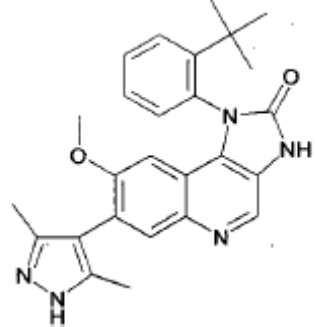
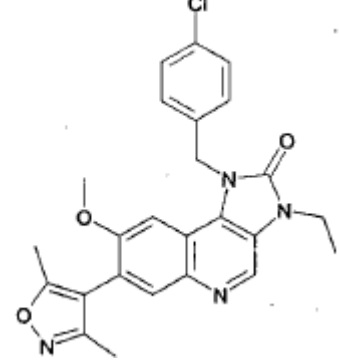
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
127		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-[2-(metiloxi)etil]-1-(fenilmetil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
128		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-feniletil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
129		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-propil-1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
130		1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-3-[2-(metiloxi)etil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

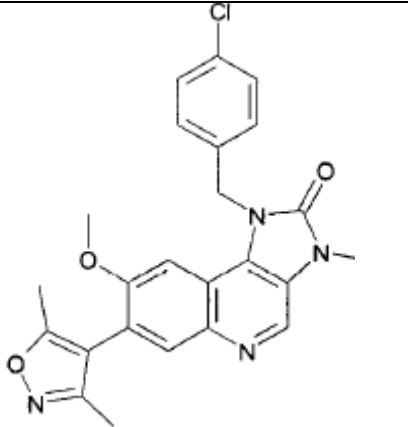
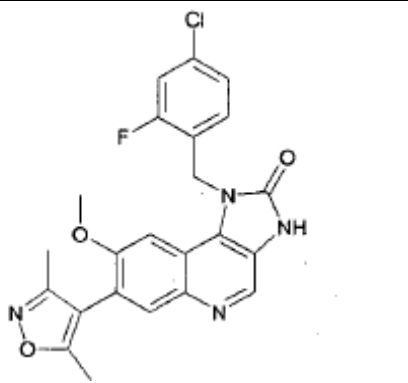
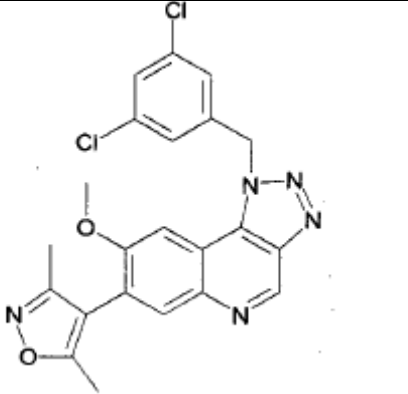
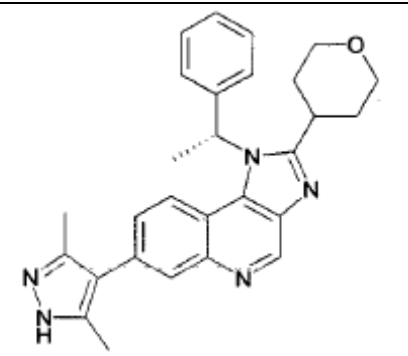
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
131		1-[(3,4-diclorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
132		1-[1-(4-clorofenil)etil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
133		1-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
134		1-[(4-cloro-2-metilfenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

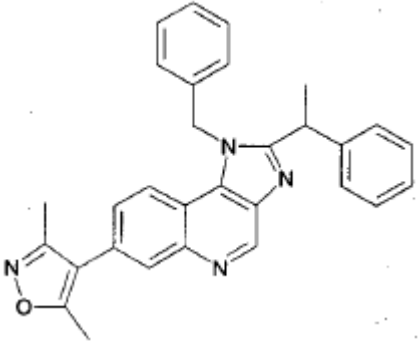
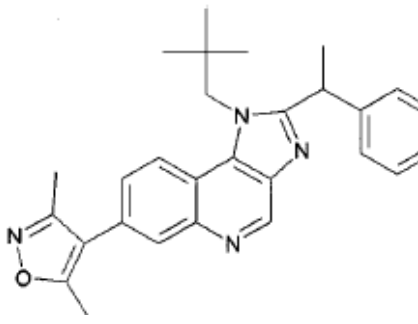
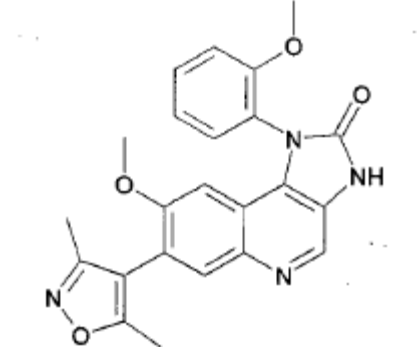
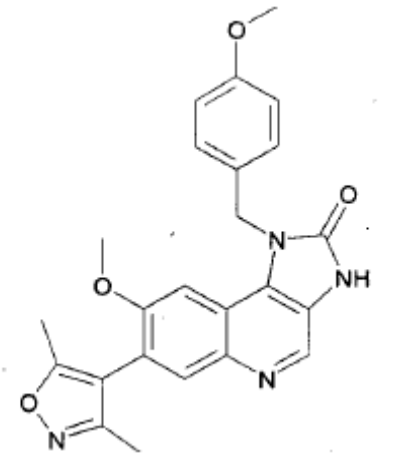
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
135		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
136		7-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
137		1-[2-(1,1-dimetiletil)fenil]-7-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
138		1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-etil-8-(metiloxil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

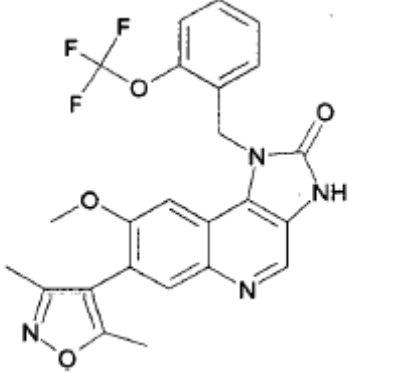
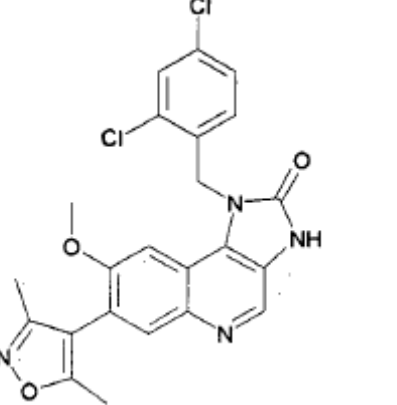
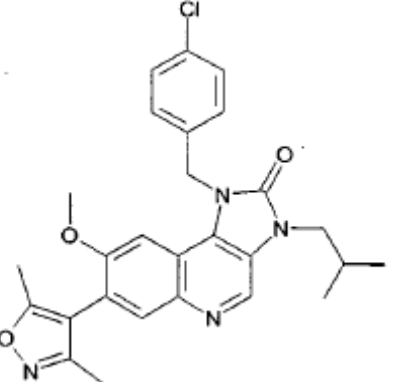
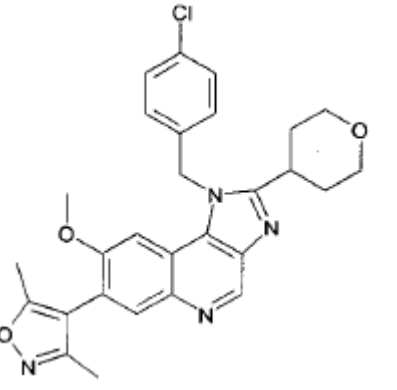
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
139		1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-metil-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
140		1-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
141		1-[(3,5-diclorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5-c]quinolina
142		7-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolina

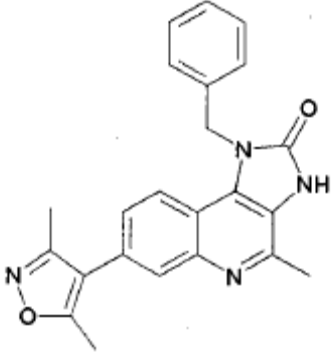
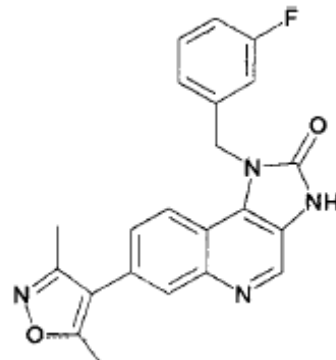
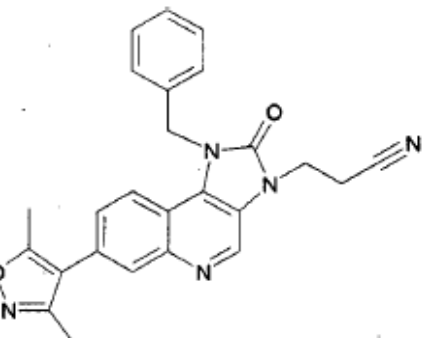
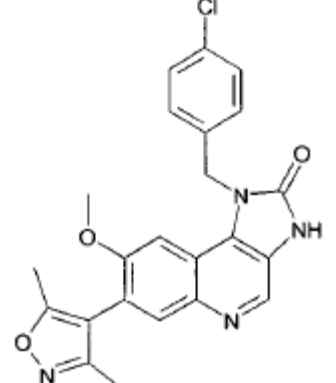
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
143		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-(1-feniletil)-1-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
144		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
145		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[2-(metiloxi)fenil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
146		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[4-(metiloxi)fenil]metil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

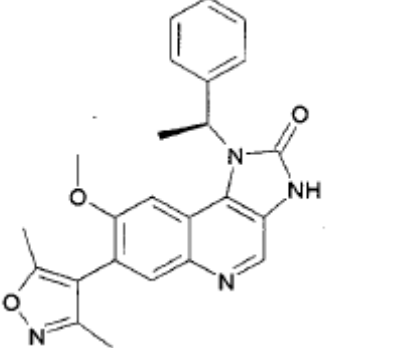
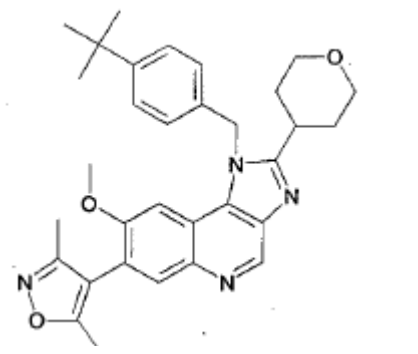
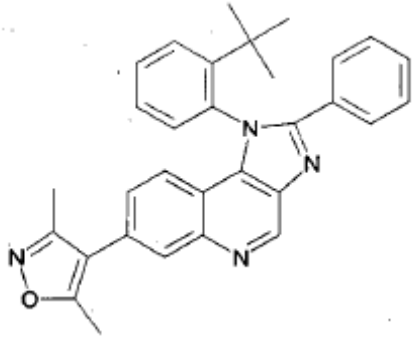
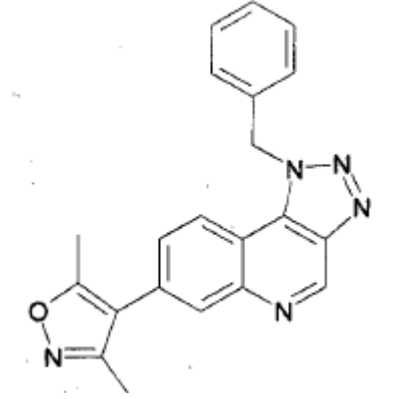
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
147		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
148		1-[(2,4-diclorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
149		1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-3-(2-metilpropil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
150		1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

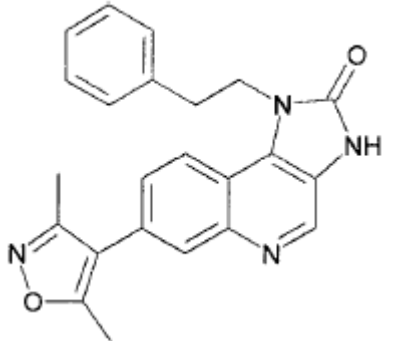
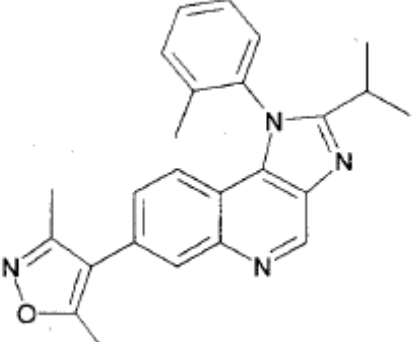
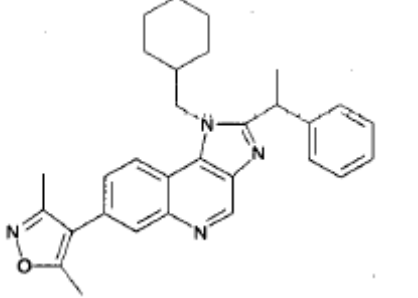
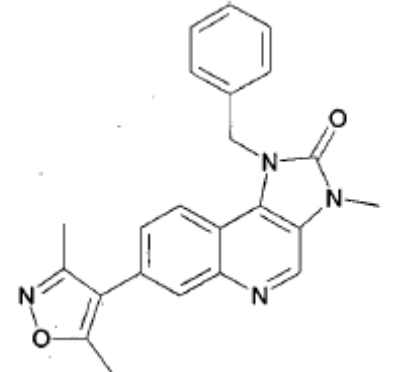
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
151		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-4-metil-1-(fenilmetil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
152		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(3-fluorofenil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
153		3-[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-oxo-1-(fenilmetil)-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-3-il]propanonitrilo
154		1-[(4-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

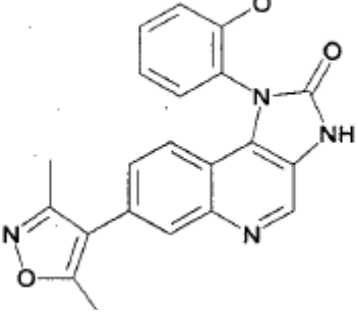
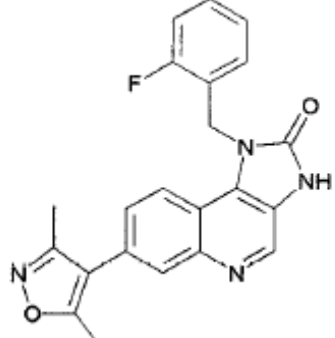
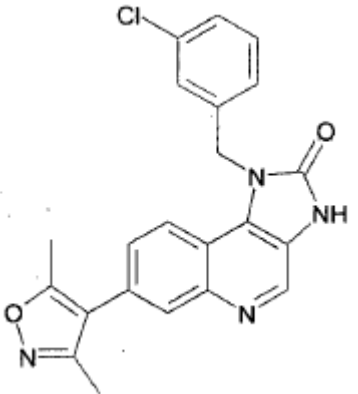
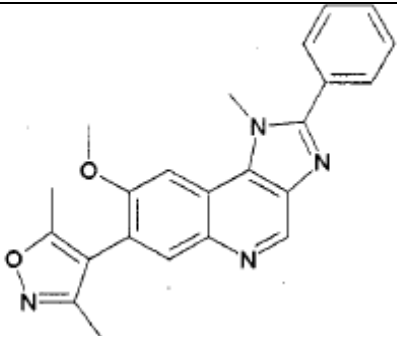
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
155		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1S)-1-feniletíl]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
156		1-[[4-(1,1-dimetiletíl)fenil]metíl]-7-(3,5-dimetíl-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
157		1-[2-(1,1-dimetiletíl)fenil]-7-(3,5-dimetíl-4-isoxazolil)-2-fenil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
158		7-(3,5-dimetíl-4-isoxazolil)-1-(fenilmetíl)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]quinolina

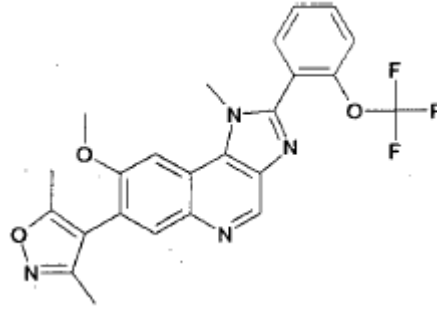
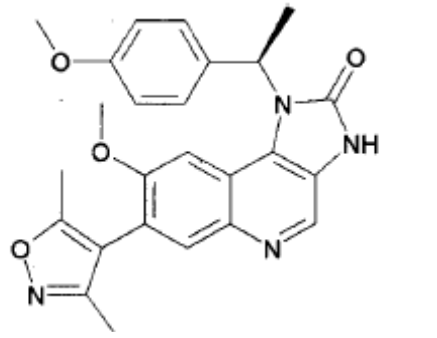
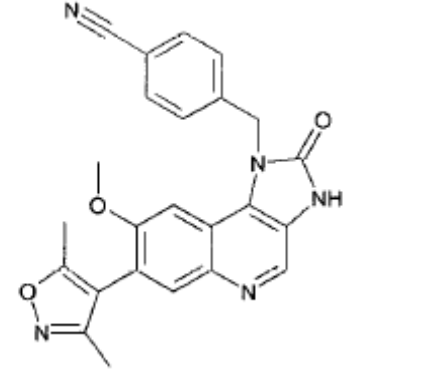
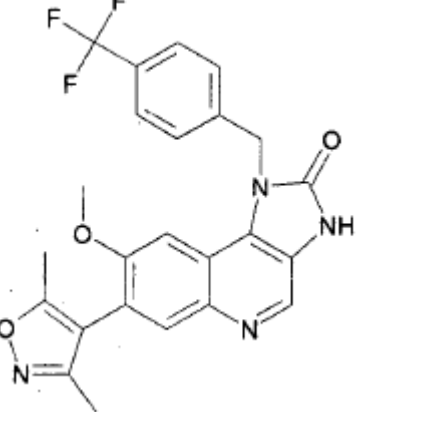
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
159		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(2-feniletil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
160		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-(1-metiletil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
161		1-(ciclohexilmetil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-(1-feniletil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
162		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-3-metil-1-(fenilmetil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

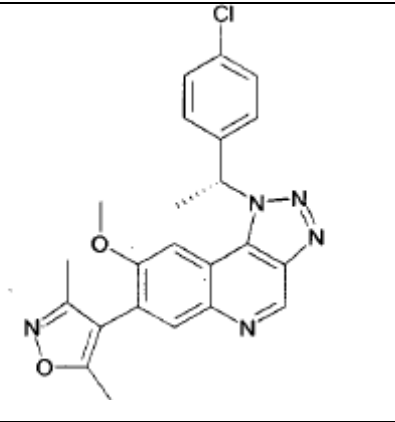
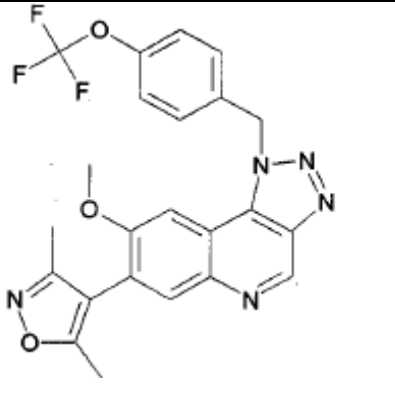
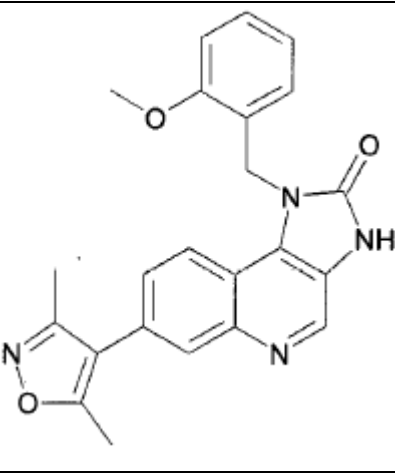
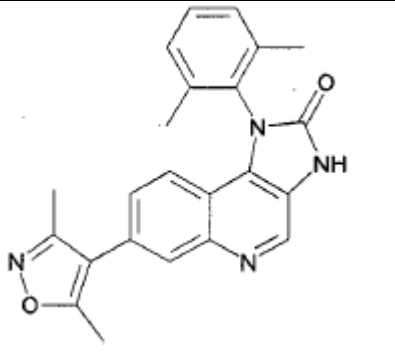
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
163		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[2-(metiloxi)fenil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
164		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(2-fluorofenil)metil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
165		1-[(3-clorofenil)metil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
166		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-metil-8-(metiloxi)-2-fenil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina

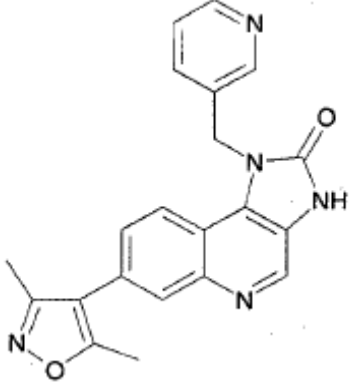
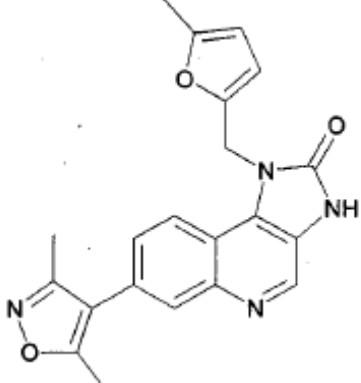
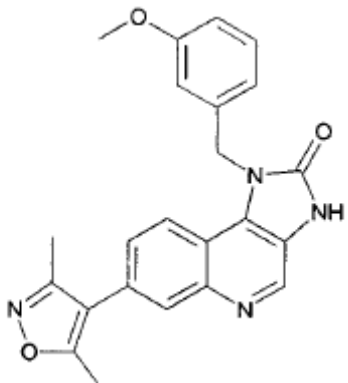
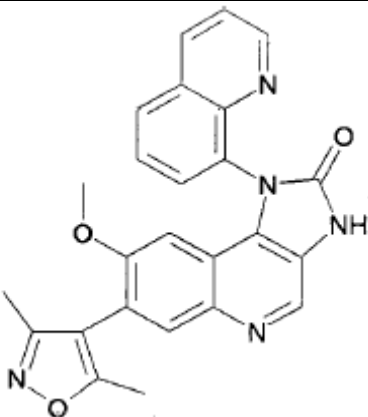
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
167		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-metil-8-(metiloxi)-2-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
168		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-((1 <i>R</i>)-1-[4-(metiloxi)fenil]etil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
169		4-[[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-1-il]metil]benzonitrilo
170		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

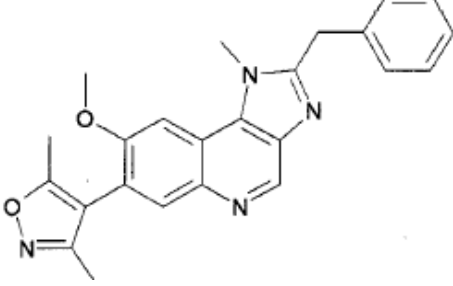
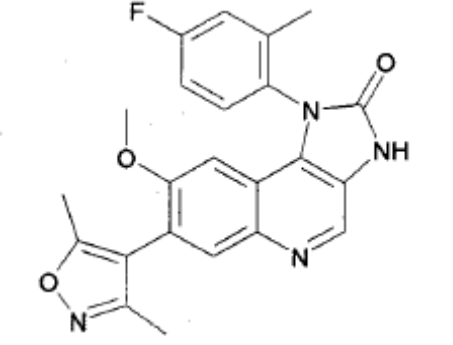
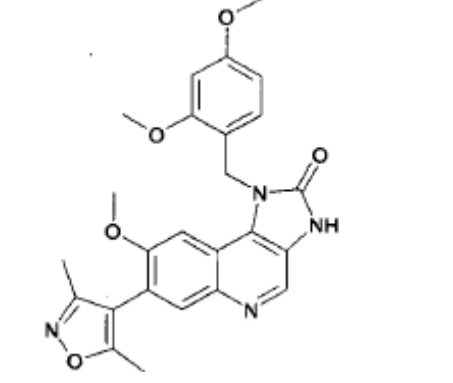
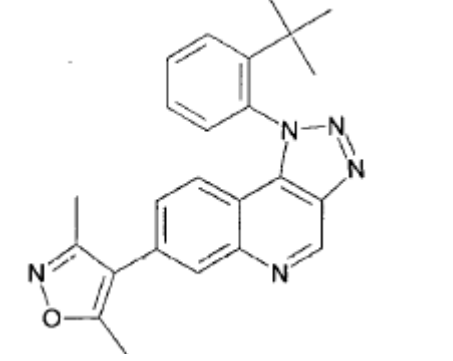
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
171		1-[(1 <i>R</i>)-1-(4-clorofenil)etil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>c</i>]quinolina
172		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>c</i>]quinolina
173		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
174		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(2,6-dimetilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

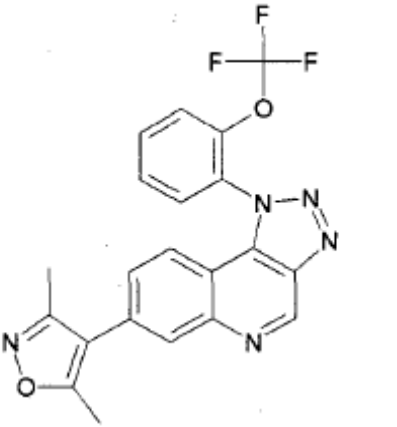
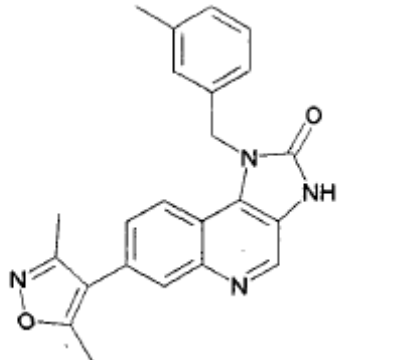
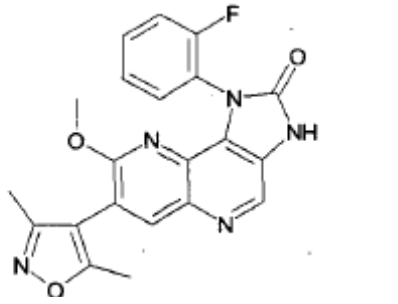
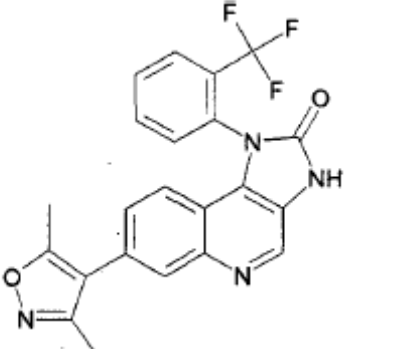
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
175		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(3-piridinilmetil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
176		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(5-metil-2-furanil)metil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
177		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
178		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(8-quinolinil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

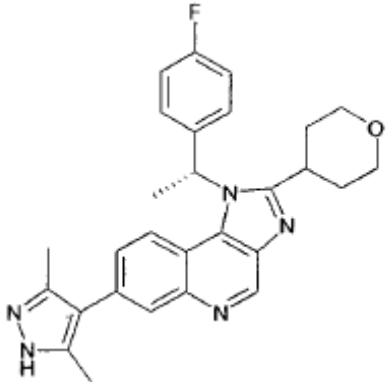
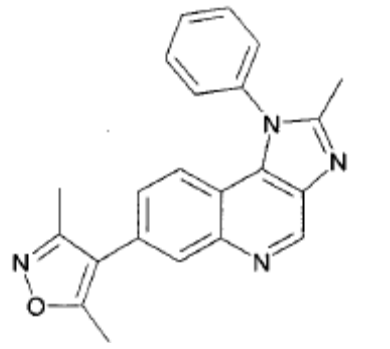
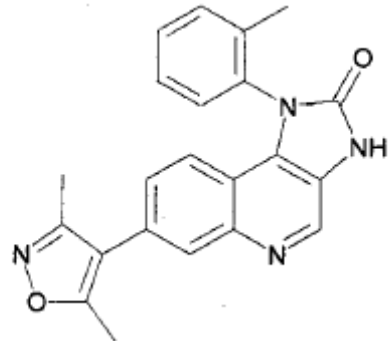
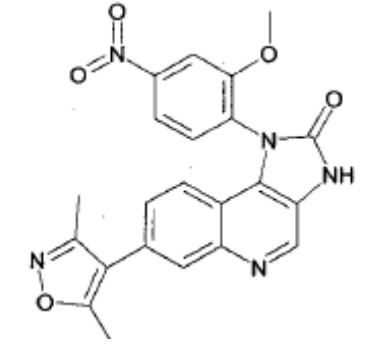
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
179		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-metil-8-(metiloxi)-2-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
180		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
181		1-([2,4-bis(metiloxi)fenil]metil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
182		1-[2-(1,1-dimetiletil)fenil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>c</i>]quinolina

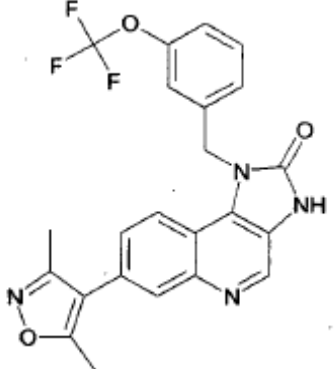
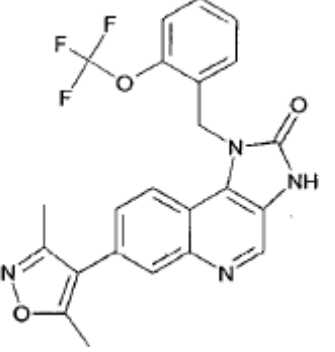
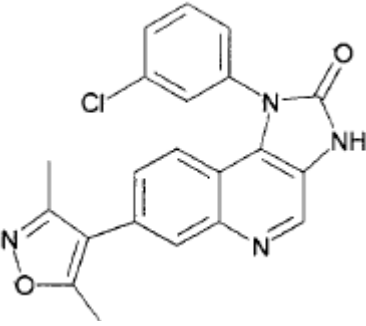
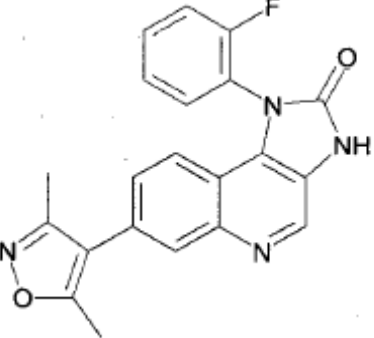
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
183		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[2-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]quinolina
184		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[(3-metilfenil)metil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
185		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(2-fluorofenil)-8-(metiloxi)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]-1,5-naftiridin-2-ona
186		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

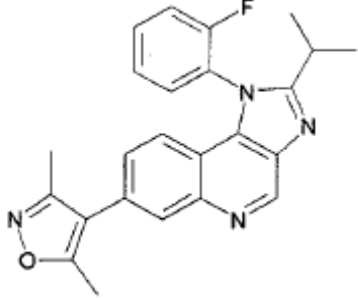
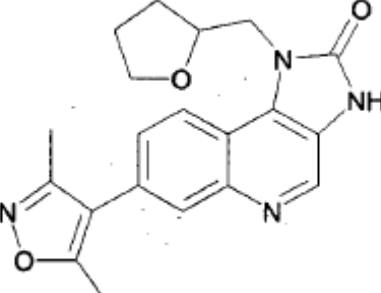
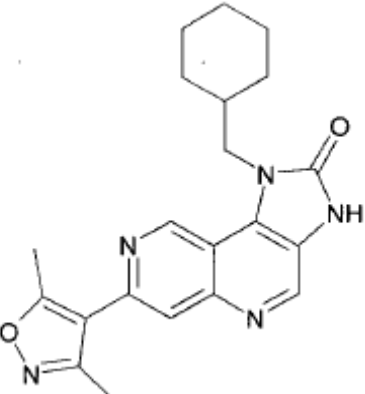
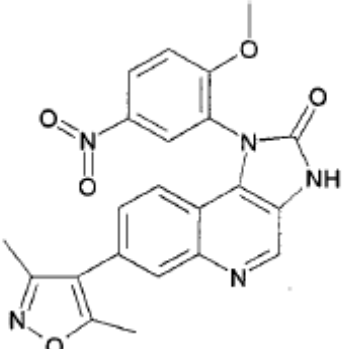
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
187		7-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-[(1 <i>R</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
188		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
189		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(2-metilfenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
190		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[2-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

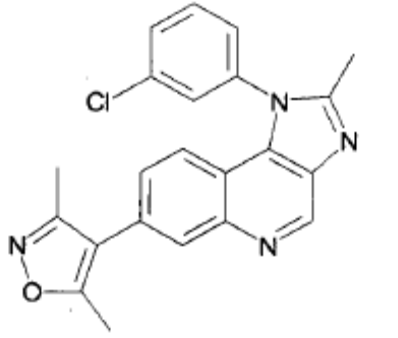
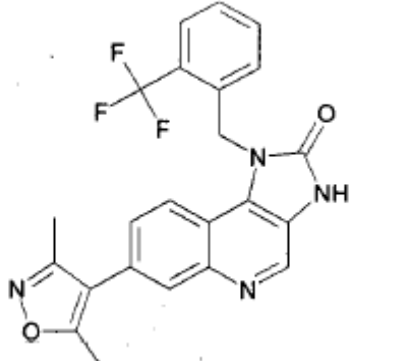
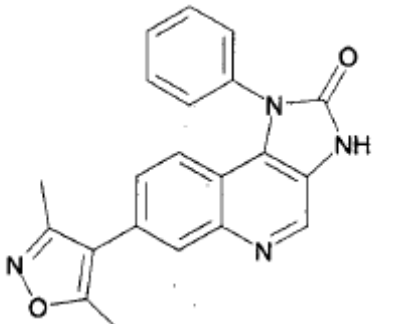
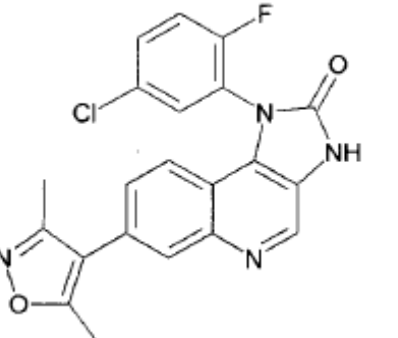
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
191		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
192		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-({2-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
193		1-(3-clorofenil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
194		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

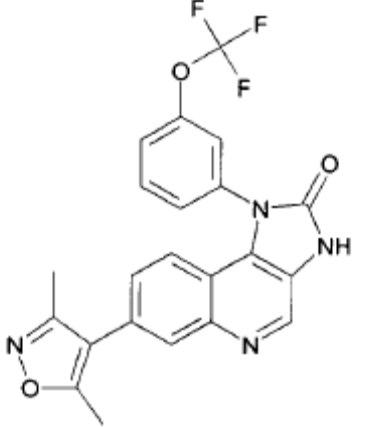
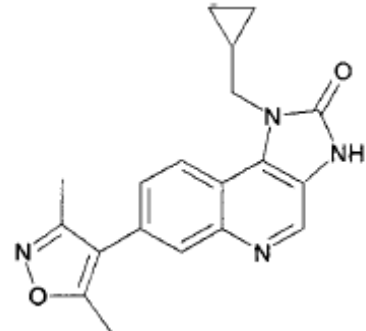
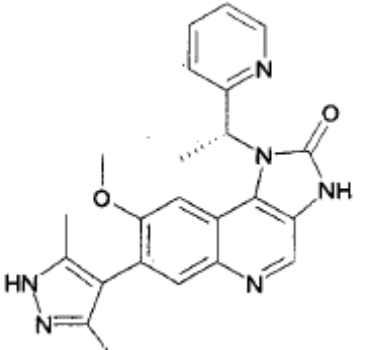
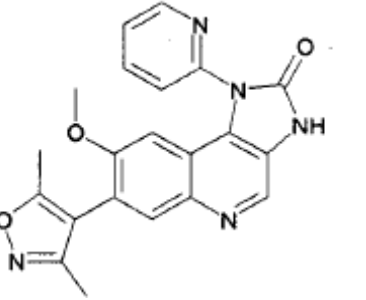
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
195		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(2-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
196		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(tetrahidro-2-furanilmetil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
197		1-(ciclohexilmetil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]-1,6-naftiridin-2-ona
198		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[2-(metiloxi)-5-nitrofenil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

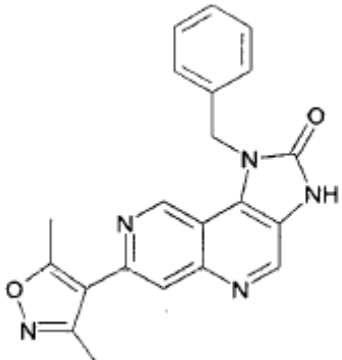
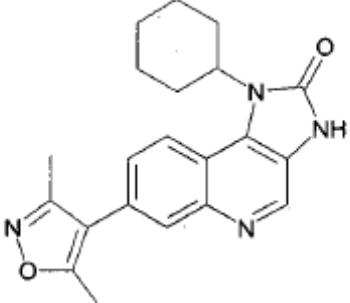
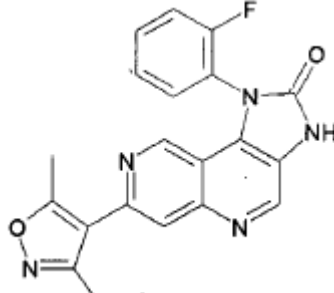
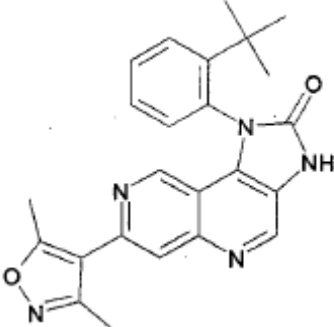
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
199		1-(3-clorofenil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-metil-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
200		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
201		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-fenil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
202		1-(5-cloro-2-fluorofenil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

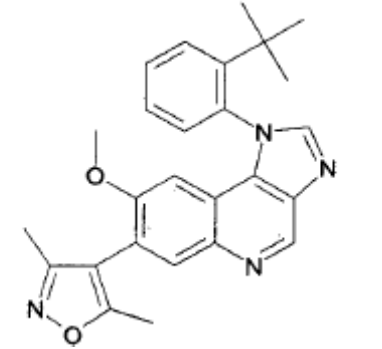
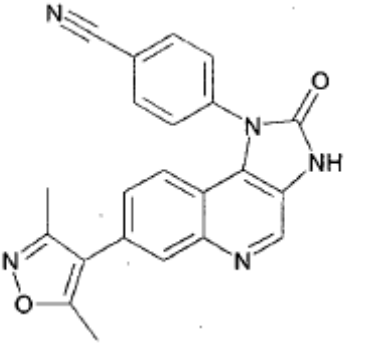
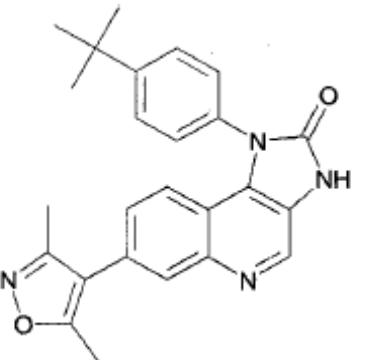
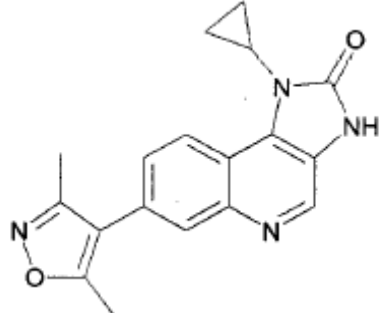
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
203		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
204		1-(ciclopropilmetil)-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
205		7-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-8-(metiloxi)-1-[(1 <i>R</i>)-1-(2-piridil)etil]-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
206		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-piridinil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

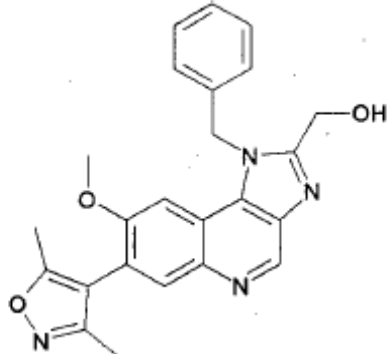
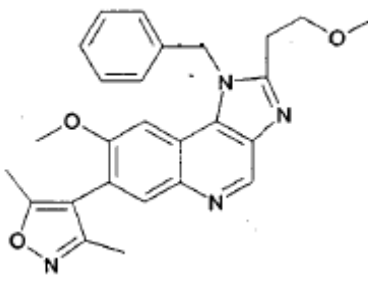
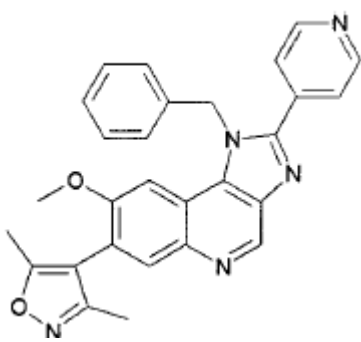
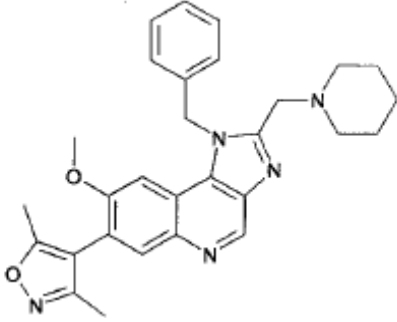
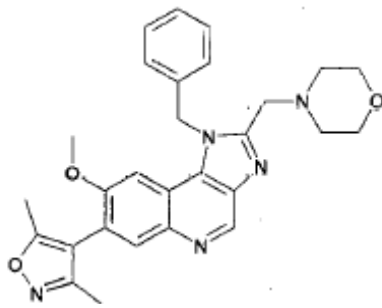
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
207		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(fenilmetil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]-1,6-naftiridin-2-ona
208		1-ciclohexil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
209		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]-1,6-naftiridin-2-ona
210		1-[2-(1,1-dimetiletil)fenil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]-1,6-naftiridin-2-ona

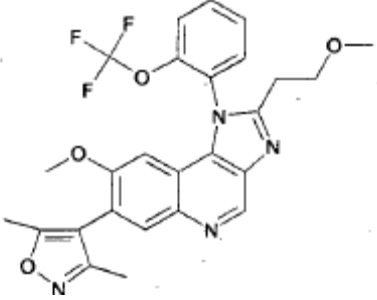
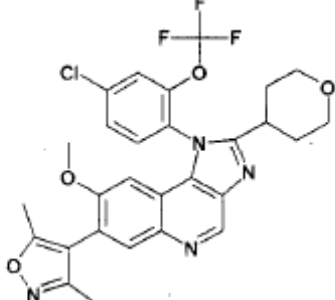
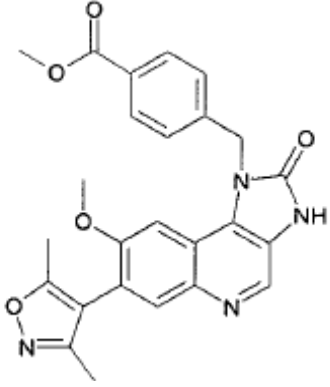
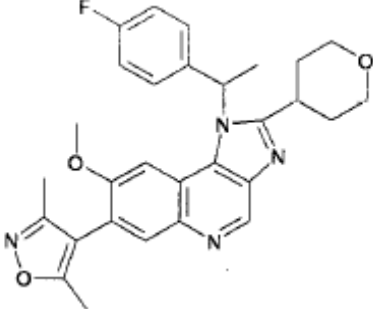
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
211		1-[2-(1,1-dimetiletil)fenil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
212		4-[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-1-il]benzonitrilo
213		1-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona
214		1-ciclopropil-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-ona

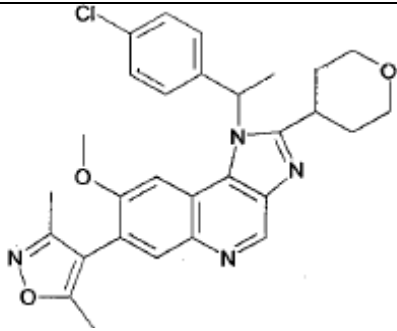
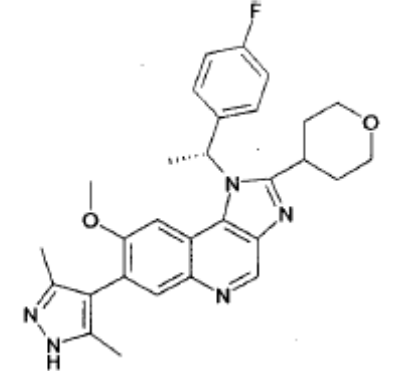
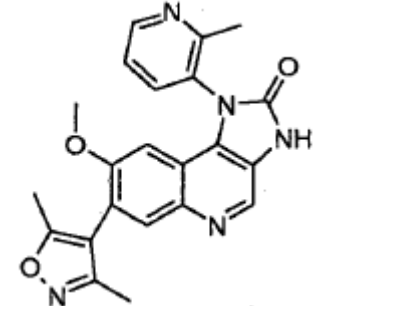
(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
215		[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolin-2-il]metanol
216		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[2-(metiloxi)etil]-1-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
217		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-2-(4-piridinil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
218		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(fenilmetil)-2-(1-piperidinilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina
219		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(4-morfolinilmetil)-1-(fenilmetil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>]quinolina

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
220		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-[2-(metiloxi)etil]-1-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
221		1-{4-cloro-2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
222		4-[[7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]metil]benzoato de metilo
223		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1-[1-(4-fluorofenil)etil]-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

(Continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre
224		1-[1-(4-clorofenil)etil]-7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
225		7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-8-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina
226		7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-(2-metil-3-piridinil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Compuestos de referencia

5 Los datos experimentales de los procedimientos de EMCL D y F a los que se hace referencia en los compuestos de referencia que figuran a continuación son los siguientes:

10 La EMCL (Procedimiento D) se realizó en una columna Supelcosil LCABZ + PLUS (3 μ m, DI de 3,3 cm x 4,6 mm) eluyendo con HCO₂H al 0,1 % y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 95 % y HCO₂H al 0,05 % en agua (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,7 minutos B al 0 %, 0,7 a 4,2 minutos B al 0 \rightarrow 100 %, 4,2 a 5,3 minutos B al 100 %, 5,3 a 5,5 minutos B al 0 \rightarrow 100 % a un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando los modos de ionización positiva por electronebulización [(IEN⁺, dando iones moleculares [M+H]⁺ y [M+NH₄]⁺) o ionización negativa por electronebulización [(IEN⁻, dando ión molecular [M]⁻]. Los datos analíticos de este aparato se dan con el siguiente formato: [M+H]⁺ o [M-H]

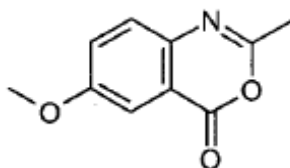
15 La EMCL (Procedimiento F) se realizó en una columna Sunfire C18 (DI de 30 mm x 4,6 mm, diámetro de empaquetamiento de 3,5 μ m) a 30 grados centígrados, eluyendo con solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en agua (disolvente A) y solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en acetonitrilo (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,1 min de B al 3 %, 0,1 a 4,2 min de B al 3-100 %, 4,2 a 4,8 min de B al 100 %, 4,8 a 4,9 min de B al 100-3 %, 4,9 a 5,0 min de B al 3 % a un caudal de 3 ml/min. La detección UV fue un promedio de la señal de longitud de onda de 210 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización positiva. Los datos de ionización están redondeados al número entero más cercano.

20

EMAR-CL: La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna de Uptisphere-HSC (3 μ m, DI de 33 x 3 mm) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,5 minutos B al 5 %, 0,5 a 3,75 minutos B al 5 \rightarrow 100 %, 3,75 a 4,5 minutos B al 100 %, 4,5 a 5 minutos B al 5 \rightarrow 100 %, 5 a 5,5 minutos B al 5 % a un caudal de 1,3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass LCT usando los modos de ionización positiva por electronebulización [(IEN⁺, dando iones moleculares MH⁺) o ionización negativa por electronebulización [(IEN⁻, dando iones moleculares (M-H)].

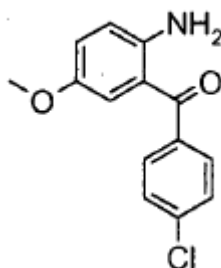
CCF (cromatografía en capa fina) se refiere al uso de placas de CCF comercializadas por Merck recubiertas con gel de sílice 60 F254.

10 **Compuesto de referencia A: 2-metil-6-(metiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona**



Se calentó una solución de ácido 5-metoxiantranílico (Lancaster) (41,8 g, 0,25 mol) a reflujo en anhídrido acético (230 ml) durante 3,5 h antes de concentrarla a presión reducida. Se concentró dos veces el compuesto en bruto en presencia de tolueno antes filtrarlo y se lavó dos veces con éter, dando el compuesto del título (33,7 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido marrón; EMCL (Procedimiento D): m/z 192 [M + H]⁺, Tr = 1,69 min.

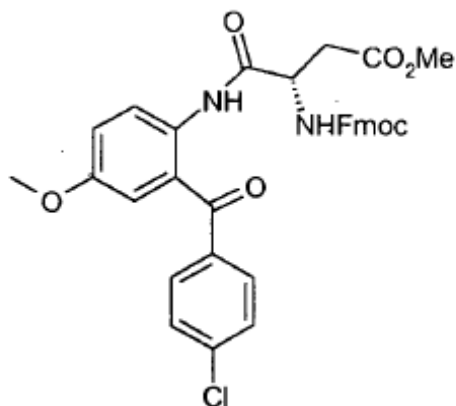
15 **Compuesto de referencia B: [2-amino-5-(metiloxi)fenil](4-clorofenil)metanona**



A una solución de 2-metil-6-(metiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (para su preparación, véase el compuesto de referencia A) (40,0 g, 0,21 mol) en una mezcla de tolueno/éter (2/1) (760 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de bromuro de 4-clorofenilmagnesio (170 ml, 1 M en dietiléter, 0,17 mol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de inactivarla con HCl 1 N (200 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 150 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el compuesto en bruto en etanol (400 ml) y se añadió HCl 6 N (160 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h antes de concentrarla hasta un tercio del volumen. Se filtró el sólido resultante y se lavó dos veces con éter antes de suspenderlo en EtOAc, y se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 150 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (39 g, rendimiento del 88 %); EMCL (Procedimiento D): m/z 262 [M + H]⁺, Tr = 2,57 min.

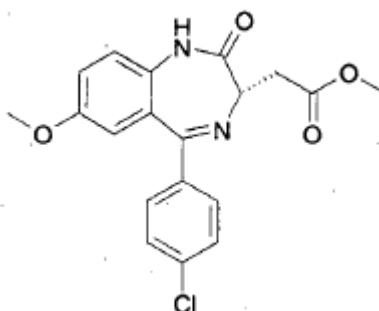
30

Compuesto de referencia C: N^1 -[2-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(metiloxi)fenil]- N^2 -{[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil}-L- α -asparaginato de metilo



5 Se disolvió cloruro de N -{[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil}-L- α -aspartil-metilo (*Int. J. Peptide Protein Res.* 1992, 40, 13-18) en CHCl_3 (270 ml), y se añadió [2-amino-5-(metiloxi)fenil](4-clorofenil)metanona (para su preparación, véase el Compuesto de referencia B) (53 g, 0,2 mol). Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 1 h antes de enfriarla y concentrarla hasta un 60 % en volumen. Se añadió éter a 0 °C, y se filtró y desechó el precipitado resultante. Se concentró el filtrado a presión reducida y se usó sin purificación adicional.

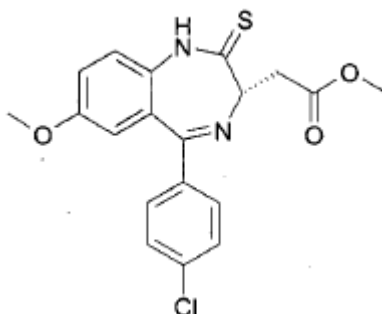
10 **Compuesto de referencia D: [(3S)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo**



15 A una solución de N^1 -[2-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(metiloxi)fenil]- N^2 -{[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil}-L- α -asparaginato de metilo (para su preparación, véase el Compuesto de referencia C) (supuestamente, 0,2 mol) en DCM (500 ml), se añadió Et_3N (500 ml, 3,65 mol), y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 24 h antes de concentrarla. Se disolvió la amina en bruto resultante en 1,2-DCE (1,5 l), y se añadió cuidadosamente AcOH (104 ml, 1,8 mol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 h antes de concentrarla al vacío y disolverla en DCM. Se lavó la capa orgánica con HCl 1 N y se extrajo la capa acuosa con DCM (x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas dos veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el sólido en bruto en MeCN, conduciendo al compuesto del título (51 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Se pudo concentrar el filtrado y se recristalizó en MeCN, dando otros 10 g del producto deseado $R_f = 0,34$ (DCM/MeOH: 95/5). EMAR MH^+ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 373,0955; hallada 373,0957.

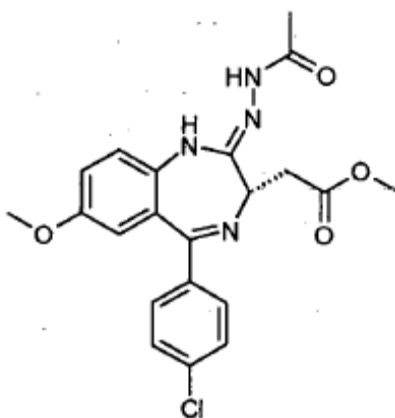
20

Compuesto de referencia E: [(3*S*)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-tioxo-2,3-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo



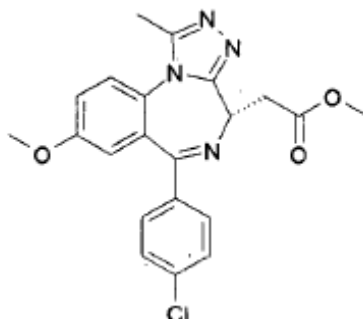
Se agitó una suspensión de P_4S_{10} (36,1 g, 81,1 mmol) y Na_2CO_3 (8,6 g, 81,1 mmol) en 1,2-DCE (700 ml) a temperatura ambiente durante 2 h antes de añadir [(3*S*)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo (para su preparación, véase el Compuesto de referencia D) (16,8 g, 45,1 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 70 °C durante 2 h antes de enfriarla y filtrarla. Se lavó el sólido dos veces con DCM y se lavó el filtrado con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1), dando el compuesto del título (17,2 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido amarillento. EMCL (Procedimiento D): m/z 389 [$M(^{35}Cl) + H$]⁺, Tr = 2,64 min. EMAR MH⁺ calculada para $C_{19}H_{18}^{35}ClN_2O_3S$: 389,0727; hallada: 389,0714.

Compuesto de referencia F: [(3*S*)-2-[(1*Z*)-2-acetilhidrazin]-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-3*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo



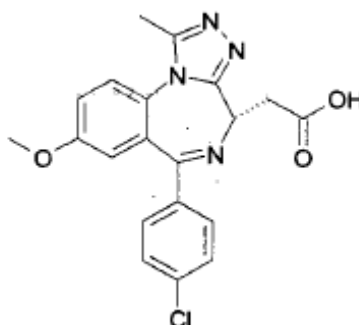
A una suspensión de [(3*S*)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-tioxo-2,3-dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo (por su preparación, véase el compuesto de referencia E) (9,0 g, 23,2 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C, se añadió monohidrato de hidrazina (3,4 ml, 69,6 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h entre 5 °C y 15 °C antes de enfriarla hasta 0 °C. A continuación, se añadió Et_3N (9,7 ml, 69,6 mmol) lentamente, y se añadió cloruro de acetilo (7,95 ml, 69,6 mmol) gota a gota. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarla a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto en DCM y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en bruto (9,7 g, rendimiento del 98 %) que se usó sin purificación adicional. R_f = 0,49 (DCM/MeOH: 90/10).

Compuesto de referencia G: [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de metilo



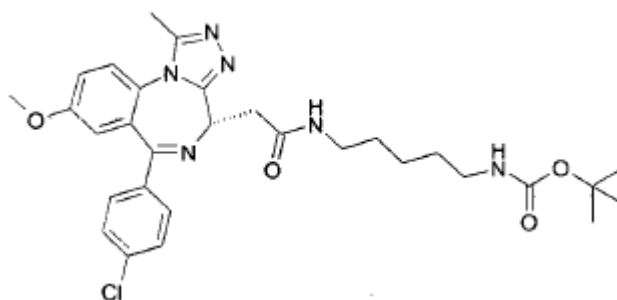
5 Se suspendió el [(3S)-2-[(1Z)-2-acetilhidrazin]-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-3H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo en bruto (para su preparación, véase el Compuesto de referencia F) (supuestamente, 9,7 g) en THF (100 ml), y se añadió AcOH (60 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 días antes de concentrarla a presión reducida. Se trituro el sólido en bruto en *i*-PR₂O y se filtró, dando el compuesto del título (8,7 g, 91 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. EMAR MH⁺ calculada para C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 411,1229; hallada: 411,1245.

10 **Compuesto de referencia H:** Ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acético



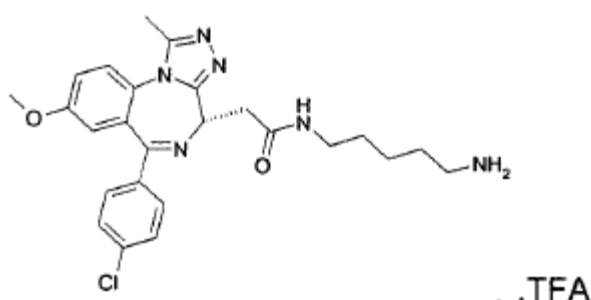
15 A una solución de [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de metilo (para su preparación, véase la Compuesto de referencia G) (7,4 g, 18,1 mmol) en THF (130 ml) a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de sodio 1 N (36,2 ml, 36,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 5 h antes de inactivarla con HCl 1 N (36,2 ml) y concentrarla al vacío. A continuación, se añadió agua y se extrajo la capa acuosa con DCM (x 3), y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (7 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 **Compuesto de referencia H:** [5-([(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetil)amino]pentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



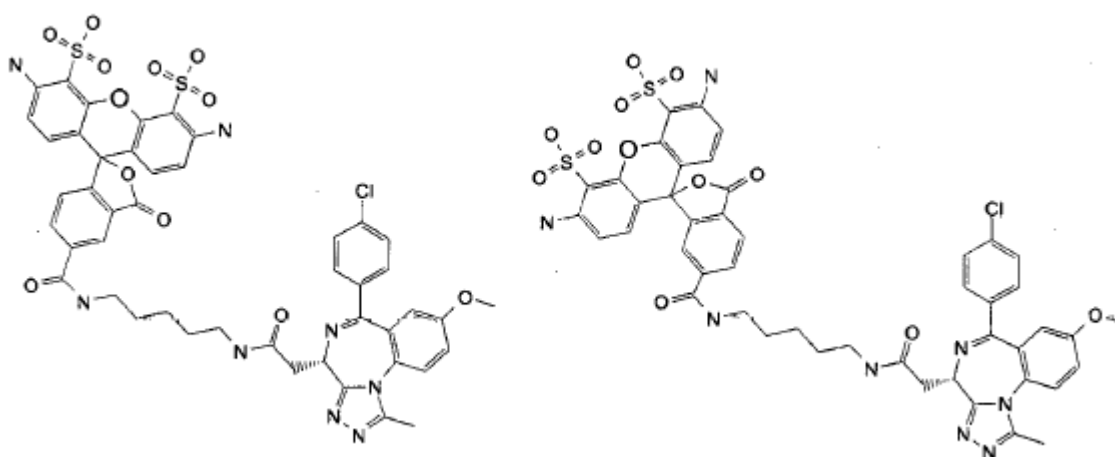
Se agitó una mezcla de ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acético (para su preparación, véase el Compuesto de Referencia G) (1,0 g, 2,5 mmol), HATU (1 0,9 g, 5 mmol) y DIPEA (0,88ml, 5 mmol) durante 80 minutos a temperatura ambiente, y a esto se añadió (4-aminobutil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 ml, 5,0 mmol, disponible en Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarla. Se recogió el residuo en diclorometano y se lavó con HCl 1 N. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano dos veces. Se lavó la capa orgánica con hidróxido de sodio 1 N, seguido de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando diclorometano/metanol 95/5, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,2 g). EMCL (Procedimiento D): Tr = 3,04 min.

10 **Compuesto de Referencia J: Trifluoroacetato de N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetamida**



15 A una solución de [5-(((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetil)amino)pentil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (para su preparación, véase el Compuesto de Referencia H) (0,2 g, 0,34 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,053 ml, 0,68 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h de 0 °C hasta la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite higroscópico de color amarillo (200 mg). EMCL (Procedimiento D): Tr = 2,33 min. EMAR MH⁺ calculada para C₂₅H₂₉ClN₆O₂: 481,2119; hallada: 481,2162.

20 **Compuesto de referencia K: Mezcla de los isómeros 5 y 6 de Alexa Fluor 488-N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetamida**



25 Se disolvió trifluoroacetato de N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetamida (para su preparación, véase el Compuesto de referencia J) (7,65 mg, 0,013 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (300 μl), y se añadió a succinimidiléster de ácido carboxílico-Alexa Fluor 488 (5 mg, 7,77 μmol, mezcla de isómeros 5 y 6, disponible en Invitrogen, número de producto A-20100) en un tubo de centrifugación Eppendorf. Se añadió base de Hunig (7,0 μl, 0,040 mmol) y se mezcló la mezcla con movimientos vorticiales durante una noche. Después de 18 h, se evaporó la mezcla de reacción a sequedad y se volvió a disolver el residuo en DMSO/agua (50 %, < 1 ml en total), se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con un gradiente de A al 95 %:B al 5 % a B al 100 % (A = ácido trifluoroacético al 0,1 % en

30

agua; B = TFA al 0,1 %/acetonitrilo al 90 %/agua al 10 %) a un caudal de 10ml/min durante 150 minutos. Se combinaron las fracciones impuras y se volvieron a purificar usando el mismo sistema. Se combinaron las fracciones y se evaporaron, produciendo el producto del título (2,8 mg) en forma de una mezcla de los 2 regioisómeros mostrados. EMCL (Procedimiento F): $MH^+ = 999$; $Tr = 0,88$ min.

5 Procedimientos de ensayos biológicos

Ensayo de unión con anisotropía de fluorescencia

La unión de los compuestos de fórmula (I) con los bromodominios BRD2, BRD3 y BRD4 se evaluó mediante un ensayo de unión con anisotropía de fluorescencia.

10 Se incubaron la proteína bromodominio, el ligando fluorescente (Compuesto de referencia K, véase más arriba) y una concentración variable de compuesto de ensayo juntos hasta alcanzar el equilibrio termodinámico en condiciones tales que, en ausencia del compuesto de ensayo, el ligando fluorescente se une significativamente (> 50 %) y, en presencia de una concentración suficiente de un potente inhibidor, la anisotropía del ligando fluorescente no unido es mensurablemente diferente al valor unido.

15 Todos los datos se normalizaron con respecto a la media de 16 pocillos de control altos y 16 bajos por placa. A continuación, se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

en la que "a" es el mínimo, "b" es la pendiente de Hill, "c" es la pCl_{50} y "d" es el máximo.

20 Se expresaron los bromodominios humanos recombinantes (Bromodominio BRD2 (1-473), bromodominio BRD3 (1-435) y bromodominio BRD4 (1-477)) en células de *E. coli* (en vector pET15b) con un marcador de 6 His en el extremo N. Se extrajo el bromodominio marcado con His de células de *E. coli* usando 0,1 mg/ml de lisozima y ultrasonidos. A continuación, se purificó el bromodominio mediante cromatografía de afinidad en una columna HisTRAP HP, eluyendo con un gradiente lineal de imidazol 10-500 mM durante 20 Cv. Se completó una purificación adicional con columna de exclusión por tamaño de calidad Superdex 200 preparativa. La proteína purificada se almacenó a -80 °C en HEPES 20 mM, pH 7,5 y NaCl 100 mM.

25 Protocolo para el bromodominio BRD2: Se disolvieron todos los componentes en tampón de composición HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de bromodominio 2 de 75 nM y ligando fluorescente de 5 nM. Se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción usando un Multidrop micro a pocillos que contenían 100 nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o vehículo de DMSO (1 % final) en placa de microtitulación de bajo volumen negra de 384 pocillos Greiner y se equilibró durante 60 minutos a oscuras a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se leyó en Envision ($\lambda_{ex} = 485$ nm, $\lambda_{em} = 530$ nm; dicróico -505 nm).

30 Protocolo para el bromodominio BRD3: Se disolvieron todos los componentes en tampón de composición HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de bromodominio 3 de 75 nM y ligando fluorescente de 5 nM. Se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción usando un Multidrop micro a pocillos que contenían 100 nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o vehículo de DMSO (1 % final) en placa de microtitulación de bajo volumen negra de 384 pocillos Greiner y se equilibró durante 60 minutos a oscuras a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se leyó en Envision ($\lambda_{ex} = 485$ nm, $\lambda_{em} = 530$ nm; dicróico -505 nm).

35 Protocolo para el bromodominio BRD4: Se disolvieron todos los componentes en tampón de composición HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de bromodominio 4 de 75 nM y ligando fluorescente de 5 nM. Se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción usando un Multidrop micro a pocillos que contenían 100 nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o vehículo de DMSO (1 % final) en placa de microtitulación de bajo volumen negra de 384 pocillos Greiner y se equilibró durante 60 minutos a oscuras a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se leyó en Envision ($\lambda_{ex} = 485$ nm, $\lambda_{em} = 530$ nm; dicróico -505 nm).

40 Todos los ejemplos (a excepción de los Ejemplos 22, 38 y 210-225) se analizaron en los ensayos descritos anteriormente. Todos los compuestos ensayados resultaron tener una $pCl_{50} \geq 5,0$ en uno o más de los ensayos de BRD2, BRD3 y BRD4 descritos anteriormente. Los Ejemplos 1, 3-8, 10-21, 23-31, 33-37, 39-43, 45-61, 63-158, 160, 162-170, 172, 173, 176-181, 183-185 y 187 resultaron tener una $pCl_{50} \geq 6,0$ en uno o más de los ensayos BRD2, BRD3 y BRD4 descritos anteriormente.

50

Ensayo de medición de los niveles de TNF α estimulados con LPS en sangre entera

La activación de células monocíticas por agonistas de los receptores de tipo toll tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS) se traduce en la producción de mediadores inflamatorios clave, incluyendo el TNF α . Dichas vías se consideran en general fundamentales para la fisiopatología de una serie de trastornos autoinmunes e inflamatorios.

5 Se diluyen los compuestos de ensayo, dando un intervalo de concentraciones apropiadas, y se añade 1 ul de las soluciones madre diluidas a los pocillos de una placa de 96 pocillos. Tras la adición, se incuban las placas de sangre entera (130 ul) a 37 grados (CO₂ al 5 %) durante 30 min antes de la adición de 10 ul de LPSa 2,8 ug/ml, diluidos en RPMI 1640 completo (concentración final = 200 ng/ml), dando un volumen total de 140 ul por pocillo. Después de una incubación adicional durante 24 horas a 37 grados, se añaden 140 ul de PBS a cada pocillo. Se tapan herméticamente las placas, se agitan durante 10 minutos y después se centrifugan (2.500 rpm x 10 min). Se retiran 100 ul del sobrenadante y se analizan los niveles de TNF α mediante inmunoensayo (por lo general, mediante tecnología MesoScale Discovery) bien inmediatamente o después de un almacenamiento a -20 grados. Se generan curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto a partir de los datos, y se calcula un valor de CI₅₀.

15 En el ensayo anterior, se analizaron los Ejemplos 11, 12, 15, 27, 31,33, 36, 108 y 126, y se descubrió que tenían una pCI₅₀ \geq 5,5.

Medición de secreción de IL-6 inducida por LPS en sangre entera

La activación de células monocíticas por agonistas de los receptores de tipo toll tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS) se traduce en la producción de mediadores inflamatorios clave, incluyendo el IL-6. Dichas vías se consideran en general fundamentales para la fisiopatología de una serie de trastornos autoinmunes e inflamatorios.

20 Se diluyen los compuestos de ensayo, dando un intervalo de concentraciones apropiadas, y se añade 1 ul de las soluciones madre diluidas a los pocillos de una placa de 96 pocillos. Tras la adición, se incuban las placas de sangre entera (130 ul) a 37 grados (CO₂ al 5 %) durante 30 min antes de la adición de 10 ul de LPSa 2,8 ug/ml, diluidos en RPMI 1640 completo (concentración final = 200 ng/ml), dando un volumen total de 140 ul por pocillo. Después de una incubación adicional durante 24 horas a 37 grados, se añaden 140 ul de PBS a cada pocillo. Se tapan herméticamente las placas, se agitan durante 10 minutos y después se centrifugan (2.500 rpm x 10 min). Se retiran 100 ul del sobrenadante y se analizan los niveles de IL-6 mediante inmunoensayo (por lo general, mediante tecnología MesoScale Discovery) bien inmediatamente o después de un almacenamiento a -20 grados. Se generan curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto a partir de los datos, y se calcula un valor de CI₅₀.

30 En el ensayo anterior, se analizaron los Ejemplos 11, 36-37, 39-40, 45 y 51, y se descubrió que tenían una pCI₅₀ \geq 5,5.

Estos datos demuestran que los inhibidores de bromodominios analizados en los dos ensayos de sangre completa anteriores inhibieron la producción de los mediadores inflamatorios clave TNF α y/o IL-6.

Modelo murino de endotoxemia *in vivo*

35 Las altas dosis de endotoxina (lipopolisacárido bacteriano) administradas a los animales producen un síndrome de shock profundo incluyendo una fuerte respuesta inflamatoria, la desregulación de la función cardiovascular, la insuficiencia orgánica y, en última instancia, la muerte. Este patrón de respuesta es muy similar a la sepsis y al choque séptico que se producen en los seres humanos, donde la respuesta del cuerpo a una infección bacteriana significativa puede ser igualmente peligrosa.

40 Para probar los compuestos para su uso en los grupos de la invención de ocho ratones Balb/c macho, se les administró una dosis letal de 15 mg/kg de LPS mediante inyección intraperitoneal. Noventa minutos más tarde, los animales recibieron por vía intravenosa vehículo (ciclodextrina al 20 %, etanol al 1 % en agua apirógena) o compuesto (10 mg/kg). Se controló la supervivencia de los animales a los 4 días.

Número de animales supervivientes a los 4 días (sumado a través de múltiples experimentos repetidos)

45	Vehículo	4/66 (6 %)
	Compuesto del Ejemplo 11	55/66 (83 %)
	Compuesto del Ejemplo 31	9/24 (38 %)

Estos datos demuestran que los inhibidores de bromodominios analizados en el modelo anterior dieron lugar a un efecto significativo en la supervivencia de los animales tras la administración intravenosa.

Ensayo oncológico de crecimiento celular

50 Se cultivaron líneas celulares humanas (n = 33, que comprendían 15 líneas celulares hemo, 14 líneas celulares de mama y otras 4 líneas celulares) en RPMI-1640 que contenía suero bovino fetal al 10 %, se sembraron 1 000 células viables por pocillo en placas negras de poliestireno de fondo plano de 384 pozos (Greiner N^o 781086) en 48 μ l de

5 medios de cultivo. Se colocaron todas las placas en condiciones de CO₂ al 5 % y 37 °C durante una noche. Al día siguiente, se cosechó una placa con CellTiter-Glo (CTG, Promega N° G7573) durante un tiempo igual a la medición 0 (T0) y se añadió el compuesto (20 puntos de valoración de 14,7 uM a 7 pM) a las placas restantes. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue del 0,15 %. Se incubaron las células durante 72 horas o el tiempo indicado y se reveló cada placa con reactivo CellTiter-Glo usando un volumen equivalente al volumen de cultivo celular de los pocillos. Se agitaron las placas durante aproximadamente 2 minutos y se leyó la señal quimioluminiscente en el Analyst GT (Molecular Devices) o Lector de Placas EnVision (Perkin Elmer).

10 Los resultados se expresaron como un porcentaje de T0 y se representaron frente a la concentración del compuesto. El valor T0 se normalizó con respecto al 100 %, representando el número de células en el momento de la adición del compuesto, y los datos de concentración-respuesta se ajustaron con un ajuste de curva de 4 parámetros usando el programa informático XLfit (modelo 205). La concentración que inhibió el crecimiento celular en un 50 % (gCI₅₀) es el punto medio de la "ventana de crecimiento" (entre T0 y el control de DMSO). El valor de Ymín-T0 se determina restando el valor T0 (100 %) al valor Ymín (%) determinado a partir del ajuste de la curva de respuesta a la concentración. Los valores de los pocillos sin células se restaron de todas las muestras para la corrección de fondo.

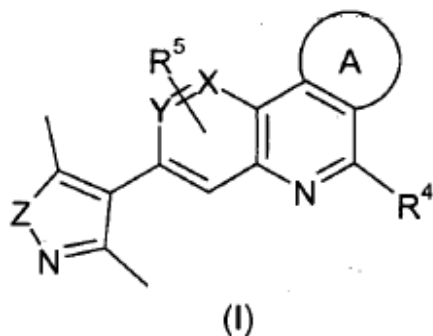
15 Con el ensayo anterior, se analizó el compuesto de los Ejemplos 11 y 36, y se descubrió que tienen una gCI₅₀ en el intervalo de 18 a 11.100 nM en todas las líneas celulares, más específicamente en el intervalo de 118 a 1.036 nM para las líneas celulares hemo y de 432 a 11.100 nM para las líneas celulares de mama.

Estos datos demuestran que el inhibidor de bromodominios analizado en el ensayo anterior inhibió el crecimiento celular en un grupo de líneas celulares de oncología.

20

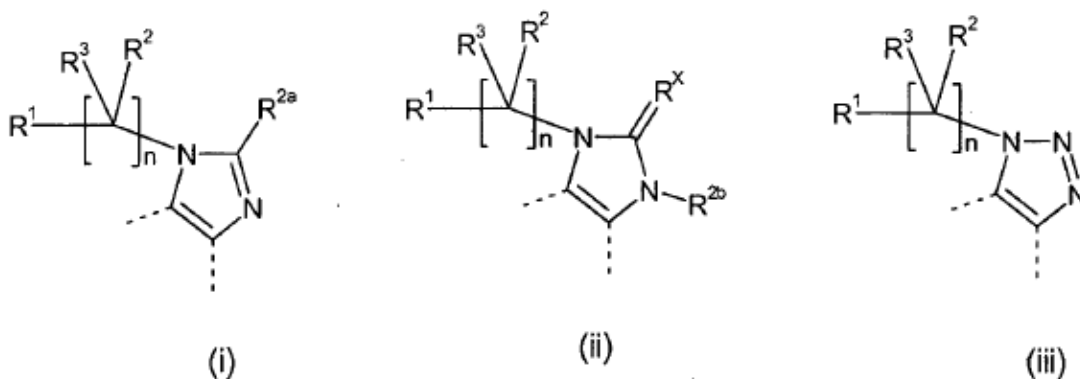
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



en la que:

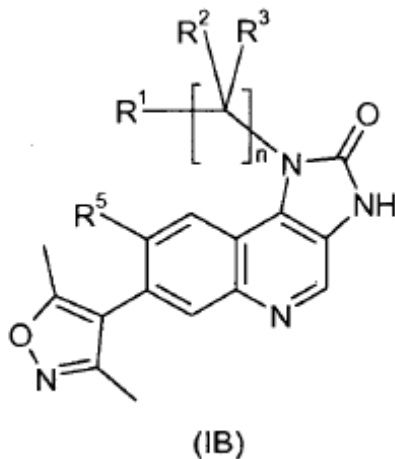
5 A es un grupo seleccionado de entre los siguientes:



- X representa CH o N;
 - Y representa CH o N, con la condición de que cuando X es N, Y es CH;
 - R^x representa O o S;
 - R¹ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclilo de 5 o 6 miembros, un grupo aromático o un grupo heteroaromático, en el que el grupo aromático o el grupo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de entre:
- 10
- halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfoniloxi C₁₋₄, alquilsulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilsulfonamido C₁₋₄;
- 15
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 - R^{2a} representa:
- 20
- H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, (CH₂)_mciano, (CH₂)_mOH, (CH₂)_malcoxi C₁₋₆, (CH₂)_mhaloalcoxi C₁₋₆, (CH₂)_mhaloalquil C₁₋₆(CH₂)_mC(O)NR^aR^b, (CH₂)_mNR^aR^b, y (CH₂)_mC(O)CH₃, (CHR⁶)_pfenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano-haloalcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, (CHR⁶)_pheteroaromático, (CHR⁶)_pheterociclilo,
 - en los que
 - R^a representa H, alquilo C₁₋₆ o heterociclilo;
 - R^b representa H o alquilo C₁₋₆ o
 - R^a y R^b, junto con el N al que están unidos, forman un heterociclilo 5 o 6 miembros;
- 25
- R^{2b} representa H, alquilo C₁₋₆, (CH₂)₂alcoxi C₁₋₆, (CH₂)₂ciano o (CH₂)_mfenilo, (CH₂)₂heterociclilo;
 - R³ representa hidrógeno;
 - R⁴ representa hidrógeno, ciano o alquilo C₁₋₆;
 - Z representa O; o cuando R⁴ representa hidrógeno y A es un grupo seleccionado de entre (i) o (ii) y en el que R^x representa O, Z puede representar además NH;
 - R⁵ representa hidrógeno o alcoxi C₁₋₆;
 - R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 - m representa 1, 2 o 3;
- 30

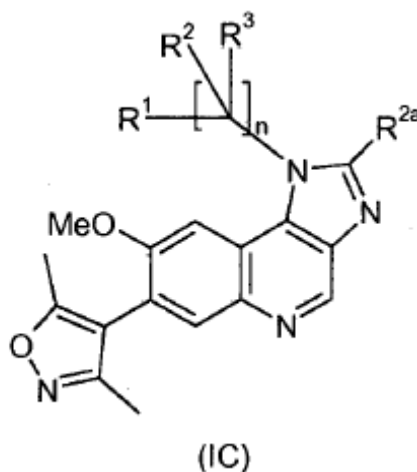
- n representa 0, 1 o 2; y
- p representa 0, 1 o 2.

2. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (1B)



5 en la que R¹, R², R³ y n son como se han definido para los compuestos de fórmula (I) and R⁵ es -OCH₃.

3. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (1C)



en la que R¹, R², R³, R^{2a} y n se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I).

4. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^{2a} representa H, alquilo C₁₋₃, (CH₂)_mOH, (CH₂)_m-alcoxi C₁₋₃, (CH₂)_mNR^aR^b o (CHR^b)_pheterociclilo, en los que
- R^a representa H, alquilo C₁₋₃ o heterociclilo;
- R^b representa H o alquilo C₁₋₃, o
- R^a y R^b, junto con el N al que están unidos, forman un heterociclilo 5 o 6 miembros;
- R⁶ representa H o alquilo C₁₋₃;
- m representa 1, 2 o 3; y
- p representa 0, 1, 2.

5. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^{2a} es tetrahidropiraniolo.

6. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que n es 1.

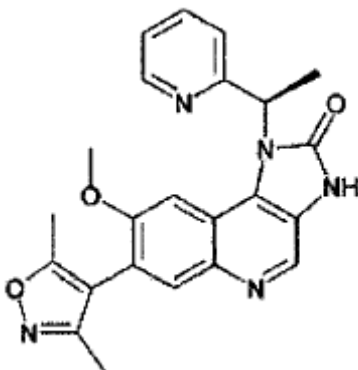
7. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R² es hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R¹ representa un grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre hidroxilo,

alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄.

9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el grupo heteroaromático se selecciona de entre piridilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirazinilo y pirimidinilo.

5 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 7-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-8-(metiloxi)-1-[(1*R*)-1-(2-piridinil)etil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona



o una sal del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según lo definido en la reivindicación 11 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según lo definido en la reivindicación 11 para su uso en terapia.

15 14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según lo definido en la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de una afección autoinmune y/o inflamatoria crónica.

15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según lo definido en la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento del cáncer.