

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 728**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2006 E 06734560 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 1846419**

54 Título: **Tiazoloquinolinas y tiazolonaftiridinas sustituidas con alcoxi**

30 Prioridad:

09.02.2005 US 651585 P

03.11.2005 US 733036 P

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

11.07.2014

73 Titular/es:

3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY

(100.0%)

3M Center P.O. Box 33427

Saint Paul, MN 55133-3427, US

72 Inventor/es:

PRINCE, RYAN B.;

MERRILL, BRYON A.;

HEPPNER, PHILIP D.;

KSHIRSAGAR, TUSHAR A.;

WURST, JOSHUA R.;

MANSKE, KARL J. y

RICE, MICHAEL J.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 475 728 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

Tiazoloquinolinas y tiazolonaftiridinas sustituidas con alcoxi

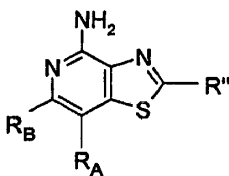
Antecedentes de la invención

5 Se ha encontrado que algunos compuestos son útiles como modificadores de la respuesta inmunitaria (MRI), haciéndolos útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos. Sin embargo, sigue habiendo interés y son necesarios compuestos que tengan la capacidad de modular la respuesta inmunitaria, por inducción de la biosíntesis de citoquinas u otros mecanismos.

10 La patente de EE.UU. nº 6.110.929 describe oxazolo-, tiazolo- y selenazolo[4,5-c]-quinolin-, tetrahydroquinolin-4-aminas específicas y sus análogos hetero, y compuestos intermedios usados para su preparación. También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriores, así como al uso de estos compuestos como inmunomoduladores y para inducir la biosíntesis de citoquinas, incluyendo la biosíntesis de interferón- α y/o la biosíntesis del factor de necrosis tumoral α .

Breve descripción de la invención

15 La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos que son útiles en la inducción de la biosíntesis de citoquinas en animales. Dichos compuestos tienen la siguiente fórmula I:



I

en donde R_A , R_B , y R'' son como se describen a continuación.

20 Los compuestos de fórmula I son útiles como modificadores de la respuesta inmunitaria debido a su capacidad para inducir la biosíntesis de citoquinas (p. ej., inducen la síntesis de al menos una citoquina) y modular de otra forma la respuesta inmunitaria cuando se administran a animales. Esto hace que los compuestos sean útiles en el tratamiento de una variedad de afecciones tales como enfermedades víricas y tumores que son sensibles a dichos cambios en la respuesta inmunitaria.

25 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. También se describen métodos de inducción de la biosíntesis de citoquinas en un animal, tratamiento de una infección o enfermedad vírica y/o tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal, por administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I al animal.

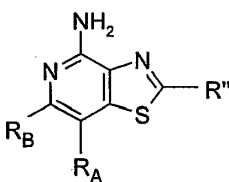
Además, también se proporcionan métodos de síntesis de los compuestos de fórmula I y compuestos intermedios útiles en la síntesis de estos compuestos.

30 Como se usa en la presente memoria, "un", "una", "el", "la", "al menos uno" y "uno o más" se usan de forma intercambiable.

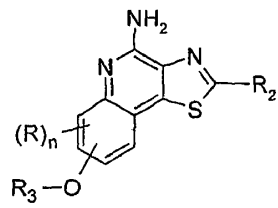
35 La breve descripción anterior de la presente invención no pretende describir todas las realizaciones descritas o todas las aplicaciones de la presente invención. La siguiente descripción ilustra de forma más particular realizaciones ilustrativas. En varios sitios a lo largo de la descripción, se proporciona orientación mediante listas de ejemplos, y estos ejemplos se pueden usar en diferentes combinaciones. En cada caso, la lista citada sirve solo como un grupo representativo.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas de la invención

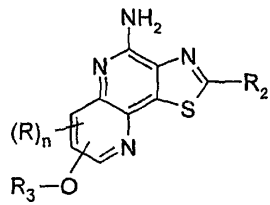
La presente invención proporciona compuestos de las siguientes fórmulas I a VII:



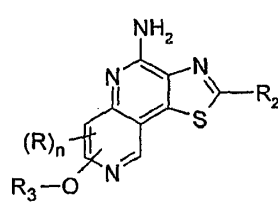
I



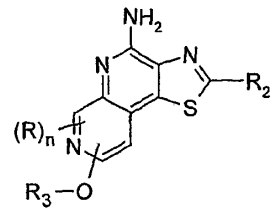
II



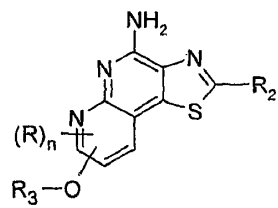
III



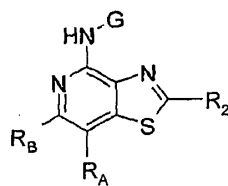
IV



V

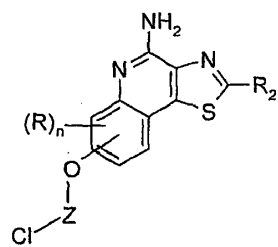


VI

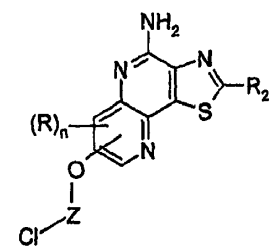


VII

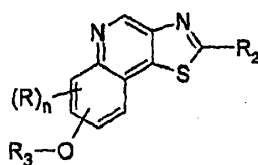
5 así como compuestos intermedios de las siguientes fórmulas X a XIII:



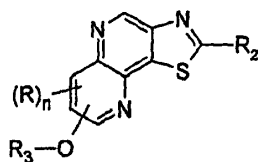
X



XI



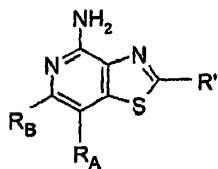
XII



XIII

en donde R_A , R_B , R'' , R , R_2 , R_3 , n , G , y Z son como se definen a continuación y en donde el grupo $-OR_3$ y el grupo $-OZCl$ están en la posición 7.

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



I

en donde:

- 10 R_A y R_B considerados juntos forman un anillo de benceno condensado o anillo de piridina condensado en donde el anillo de benceno o el anillo de piridina están sustituidos por un grupo $-OR_3$, o sustituidos por un grupo $-OR_3$ y un grupo R , en donde el grupo $-OR_3$ está en la posición 7;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 $-ZYR_4$,
 $-ZYXR_4$,
 $-ZYXYXR_4$,
 $-ZR_5$,
 $-ZHet$,
 $-ZHet'R_4$, y
 $-ZHet'YR_4$;

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

- 20 R'' es hidrógeno, $-R_4$, $-XR_4$, $-XY'R_4$, o $-XR_5$;

Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos $-O-$;

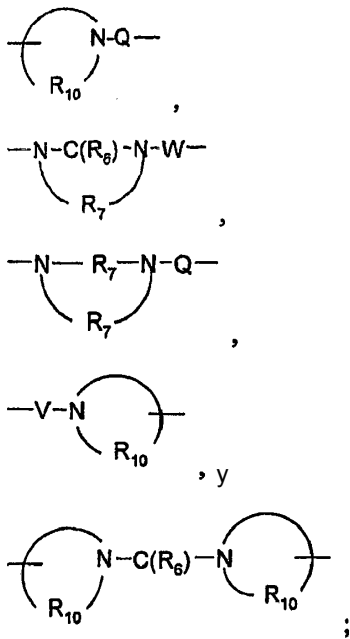
Y se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 $-S(O)_{0-2}-$,
 $-S(O)_2N(R_8)-$,
 $-C(R_6)-$,
 $-C(R_6)O-$,
 $-OC(R_6)-$,

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

5

10

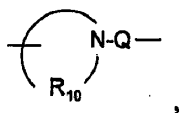


15 Y' se selecciona del grupo que consiste en:

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

20

25



R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

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

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

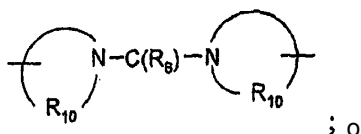
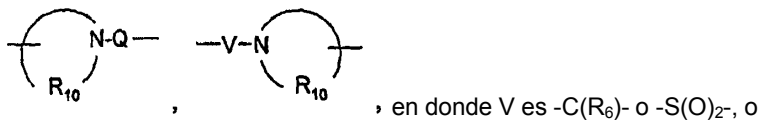
5 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O-, y -C(R₆)-N(OR₉)-;

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

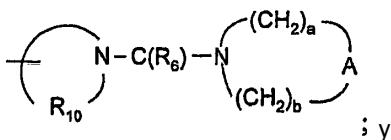
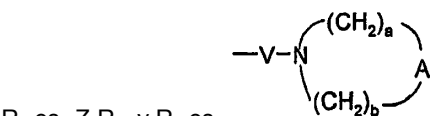
W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7; con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

10 R₃ es -Z-Het, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄, y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o

R₃ es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄, y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,



15 R₃ es -Z-R₅, y R₅ es .

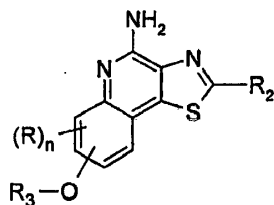


con la condición además de que Y también puede ser -O- cuando:

Y está unido a R₄, y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo, y heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

20 Y está unido a Z y X, y X es arileno o heteroarileno; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

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



II

en donde el grupo -O-R₃ está en la posición 7 y:

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

25 -Z-Y-R₄,

-Z-Y-X-Y-R₄,

-Z-Y-X-Y-Y-R₄,

-Z-R₅,

-Z-Het,

-Z-Het'-R₄, and

5 -Z-Het'-Y-R₄;

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

n es 0 ó 1;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

-R₄,

10 -X-R₄,

-X-Y'-R₄, y

-X-R₅';

Z se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquilenilo, y alquinileno, en donde el alquileo, alquilenilo, y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

15 Y se selecciona del grupo que consiste en:

-S(O)₀₋₂-,

-S(O)₂-N(R₈)-,

-C(R₆)-,

-C(R₆)-O-,

20 -O-C(R₆)-,

-O-C(O)-O-,

-N(R₈)-Q-,

-C(R₆)-N(R₈)-,

-O-C(R₆)-N(R₈)-,

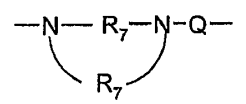
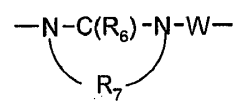
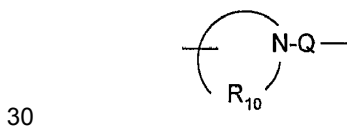
25 -C(R₆)-N(OR₉)-,

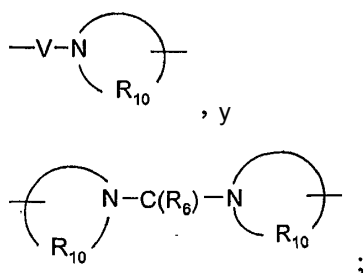
-O-N(R₈)-Q-,

-O-N-C(R₄)-,

-C(=N-O-R₈)-,

-CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-,





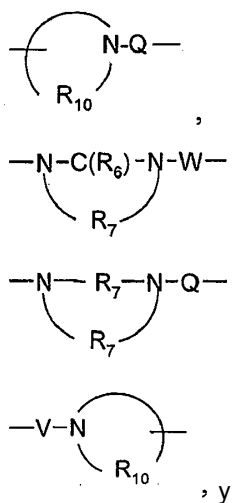
5 Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, y oxo;

Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, y oxo;

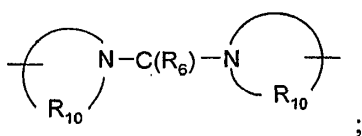
10 X se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno, y heterociclileno en donde los grupos alquileno, alquenileno, y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno, o heterociclileno, y opcionalmente interrumpidos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

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

- O-,
- S(O)₀₋₂-,
- 15 -S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- C(R₆)-O-,
- O-C(R₆)-,
- O-C(O)-O-,
- 20 -N(R₈)-Q-,
- C(R₆)-N(R₈)-,
- O-C(R₆)-N(R₈)-,
- C(R₆)-N(OR₉)-,

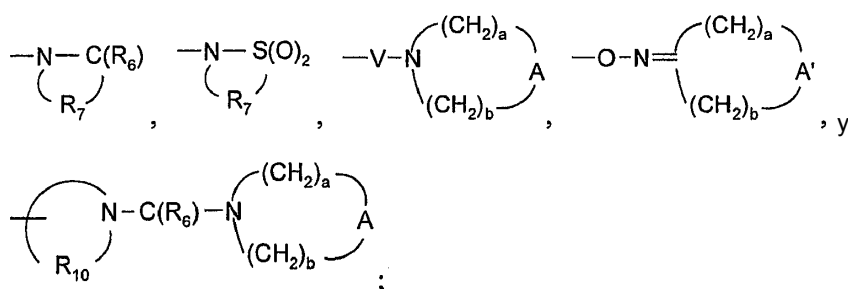


25

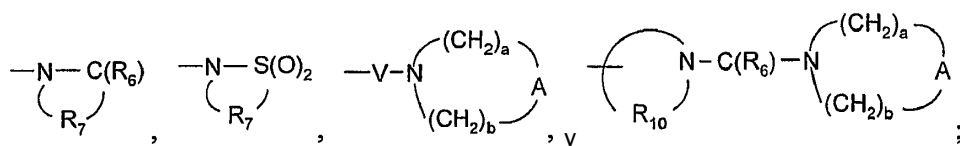


5 R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo, y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino, y heterociclilo, oxo;

10 R_5 se selecciona del grupo que consiste en:



R_5' se selecciona del grupo que consiste en:



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

R_7 es C_{2-7} alquilenilo;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo, y heteroarilalquilenilo;

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

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

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

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

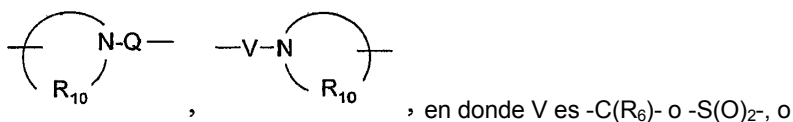
Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O-, y -C(R₆)-N(OR₉)-;

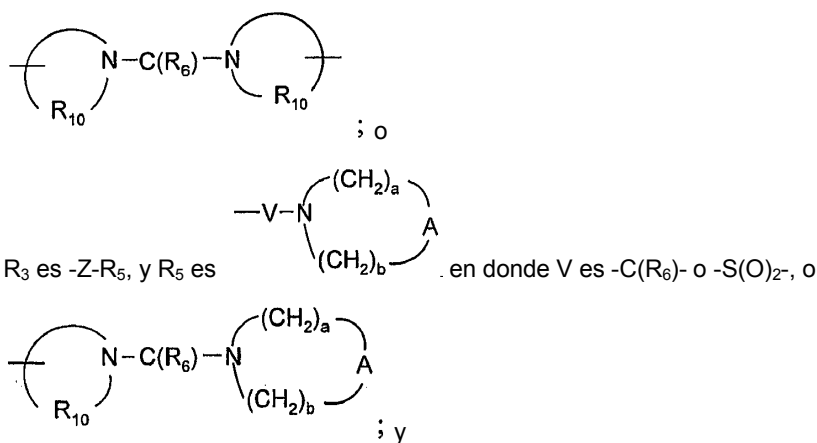
25 V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)-, y -S(O)₂-;

W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7; con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

R_3 es -Z-Het-, -Z-Het'-R₄-, o -Z-Het'-Y-R₄-, y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o

30 R_3 es -Z-Y-R₄-, -Z-Y-X-Y-R₄-, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄-, y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,



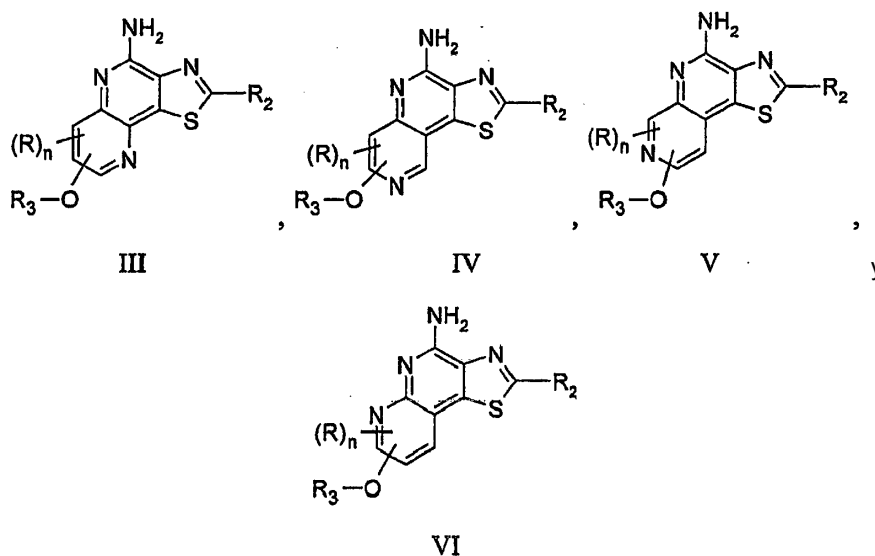


con la condición además de que Y también puede ser -O- cuando:

5 Y está unido a R₄, y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo, y heteroarilo, y en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

Y está unido a Z y X, y X es arileno o heteroarileno; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas III, IV, V y VI:



10

en donde el grupo -O-R₃ está en la posición 7 y:

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- Z-Y-R₄,
- 15 -Z-Y-X-Y-R₄,
- Z-Y-X-Y-X-Y-R₄,
- Z-R₅,
- Z-Het,
- Z-Het'-R₄ y
- 20 -Z-Het'-Y-R₄;

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

n es 0 ó 1;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- R₄,
- X-R₄,
- X-Y'-R₄, y
- X-R₅';

5

Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

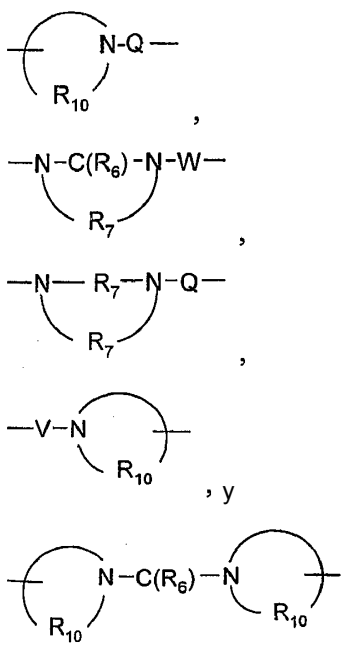
- S(O)₀₋₂-,
- S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- C(R₆)-O-,
- O-C(R₆)-,
- O-C(O)-O-,
- N(R₈)-Q-,
- C(R₆)-N(R₈)-,
- O-C(R₆)-N(R₈)-,
- C(R₆)-N(OR₉)=,
- O-N(R₈)-Q-,
- O-N=C(R₄)-,
- C(=N-O-R₈)-,
- CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-,

10

15

20

25



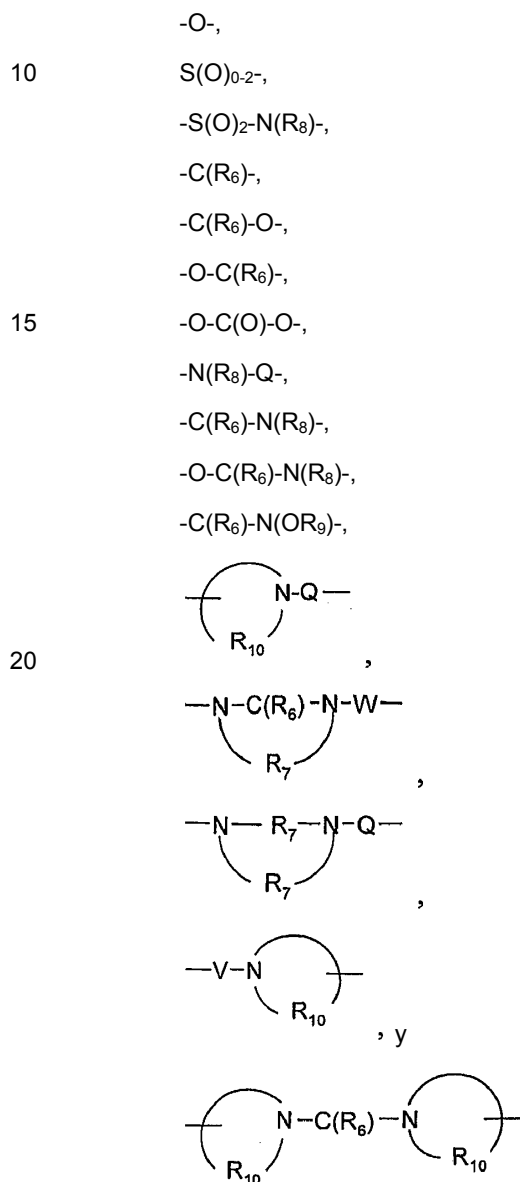
Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo,

hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxil, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

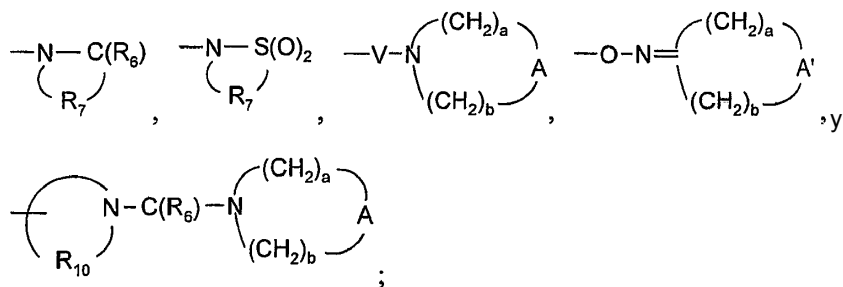
- 5 X se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno en donde los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno; heteroarileno, o heterociclileno y opcionalmente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

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

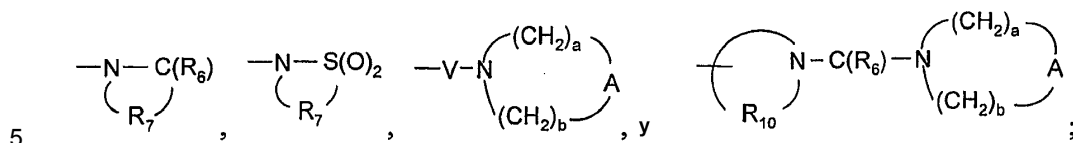


- 25 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarileno y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxil, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;
- 30

R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



R₅' se selecciona del grupo que consiste en:



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

R₇ es alquileo C₂₋₇;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

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

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

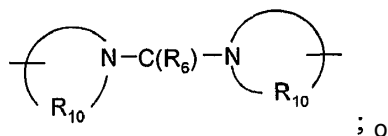
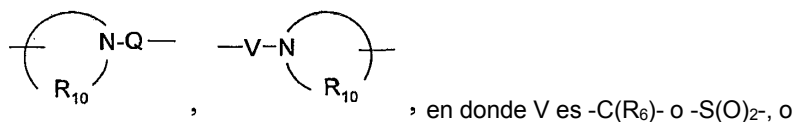
15 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(F₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉)-;

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

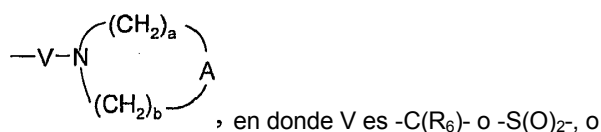
W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7; con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

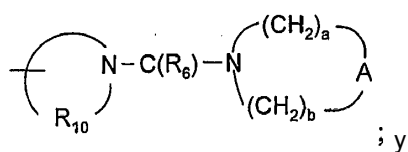
20 R₃ es -Z-Het-, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄ y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o

R₃ es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄ y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,



25 R₃ es -Z-R₅ y R₅ es





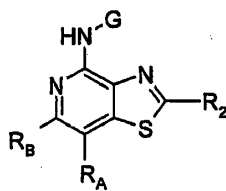
con la condición además de que Y también puede ser -O- cuando:

Y está unido a R₄ y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, y en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

5 Y está unido a Z y X y X es arileno o heteroarileno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto (que es un profármaco) de fórmula VII:



VII

en donde:

10 R_A y R_B considerados juntos forman un anillo de benceno condensado o anillo de piridina condensado en donde el anillo de benceno o el anillo de piridina están sustituidos por un grupo -O-R₃, o sustituidos por un grupo -O-R₃ y un grupo R, en donde el grupo -O-R₃ está en la posición 7;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

-Z-Y-R₄,

15 -Z-1'-X-Y-R₄,

-Z-Y-X-Y-X-Y-R₄,

-Z-R₅,

-Z-Het,

-Z-Het'-R₄, y

20 -Z-Het'-Y-R₄;

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

G se selecciona del grupo que consiste en:

-C(O)-R',

α-aminoacilo,

25 α-aminoacil-α-aminoacilo,

-C(O)-O-R',

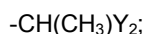
-C(O)-N(R''')R',

-C(=NY₁)-R',

-CH(OH)-C(O)-OY₁,

30 -CH(OC₁₋₄ alquil)Y₀,

-CH₂Y₂, y



5 R' y R''' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilenilo(C₁₋₄), heteroaril-alquilenilo(C₁₋₄), halogenoalquilenilo C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$, con la condición de que R''' también puede ser hidrógeno;

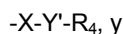
α -aminoacilo es un grupo α -aminoacilo derivado de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en aminoácidos racémicos, D y L;

10 Y₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y bencilo;

Y₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilenilo(C₁₋₆), aminoalquilenilo C₁₋₄, mono-N-(alquil C₁₋₆)amino-alquilenilo(C₁₋₄) y di-N,N-(alquil C₁₋₆)amino-alquilenilo(C₁₋₄);

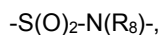
Y₂ se selecciona del grupo que consiste en mono-N-(alquil C₁₋₆)amino, di-N,N-(alquil C₁₋₆)amino, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y 4-(alquil C₁₋₄)piperazin-1-ilo;

15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

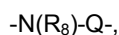
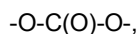
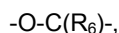
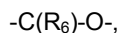


20 Z se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquilenilo y alquileno, en donde el alquilenilo, alquilenilo y alquileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos $-\text{O}-$;

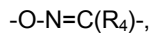
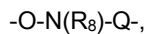
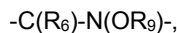
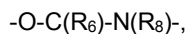
Y se selecciona del grupo que consiste en:



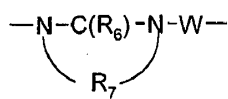
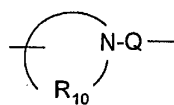
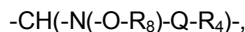
25 $-\text{C}(\text{R}_6)-,$

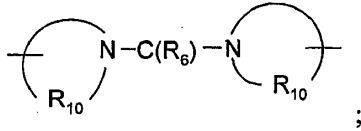
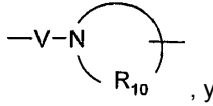
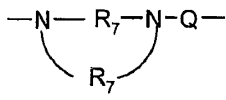


30 $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{N}(\text{R}_8)-,$



35 $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}_8)-,$





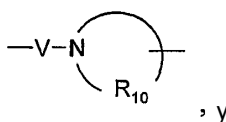
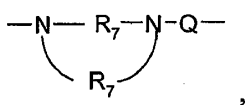
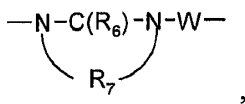
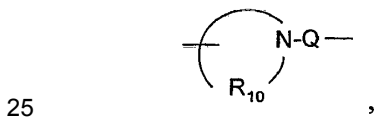
5 Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

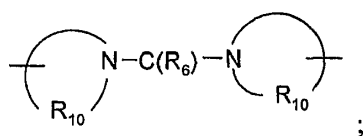
Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

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

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

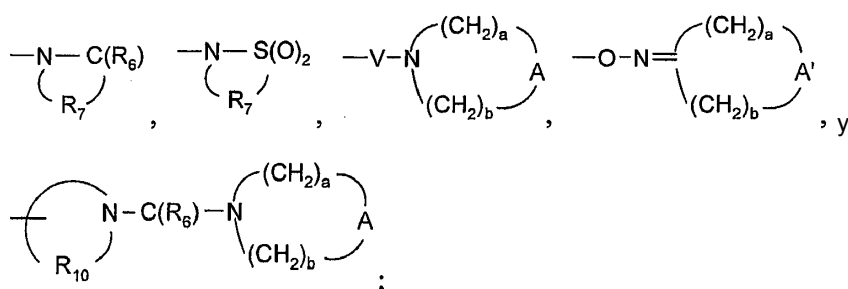
- O-,
- 15 -S(O)₀₋₂-,
- S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- C(R₆)-O-,
- O-C(R₆)-,
- 20 -O-C(O)-O-,
- N(R₈)-Q-,
- C(R₆)-N(R₈)-,
- O-C(R₆)-N(R₈)-,
- C(R₆)-N(OR₉)-,



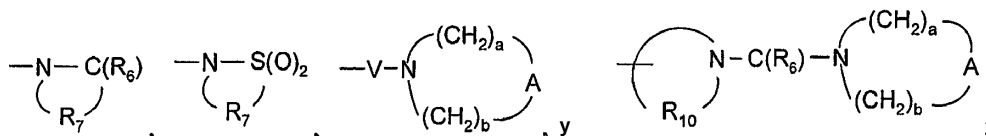


5 R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo;

10 R_5 se selecciona del grupo que consiste en:



R_5' se selecciona del grupo que consiste en:



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

R_7 es alquileo C_{2-7} ;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

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

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

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

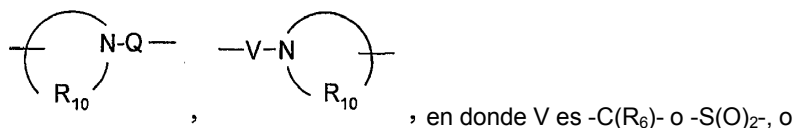
Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -CCR₆-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(R₈)-;

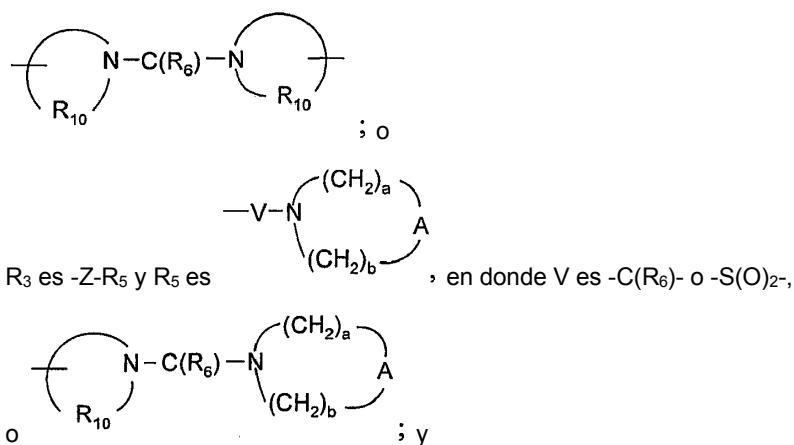
25 V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-;

W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7; con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

R_3 es -Z-Het-, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄ y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o

30 R_3 es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄ y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,



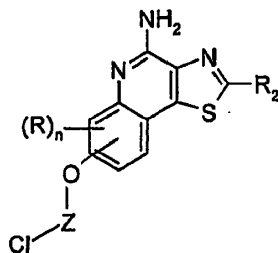


con la condición además de que Y también puede ser -O- cuando:

5 Y está unido a R₄ y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, y en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

Y está unido a Z y X y X es arileno o heteroarileno; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto intermedio de fórmula X, que también es un MRI:



10 en donde el grupo -O-Z-Cl está en la posición 7 y

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

n es ó 1;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 -R₄,
 -X-R₄,
 -X-Y-R₄, y
 -X-R₅';

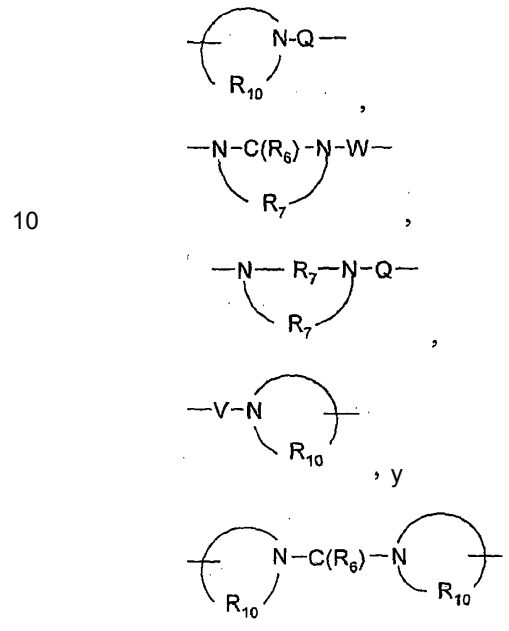
20 Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

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

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 -O-,
 -S(O)₀₋₂-,
 -S(O)₂-N(R₈)-

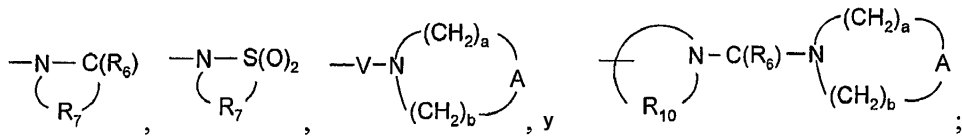
- C(R₆)-,
- C(R₆)-O-
- O-C(R₆)-,
- O-C(O)-O-
- 5 -N(R₈)-Q-
- C(R₆)-N(R₈)-,
- O-C(R₆)-N(R₈)-,
- C(R₆)-N(OR₉)-,



15 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo;

20

R₅' se selecciona del grupo que consiste en:



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

- 25 R₇ es alquilenilo C₂₋₇;
- R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;
- R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
- R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈;
- 30 A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂- y -N(R₄)-;

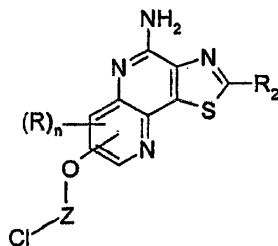
Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-C(R_6)-$, $-C(R_4)-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-CCR_6-N(R_8)-W-$, $-S(O)_2-N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$ y $-C(R_6)-N(OR_9)-$;

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

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

- 5 a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que $a + b \leq 7$; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto intermedio de fórmula XI, que también es unMRI:



XI

- 10 en donde el grupo $-O-Z-Cl$ está en la posición 7 y

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

n es 0 o 1;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

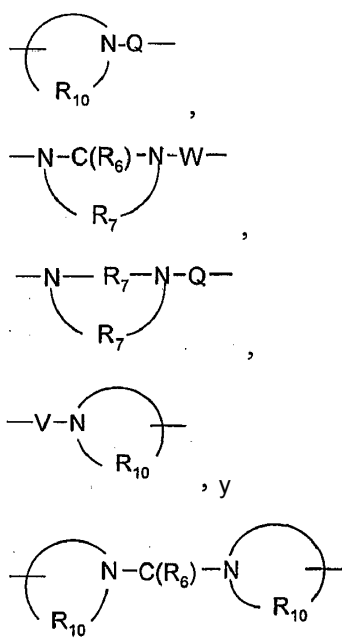
- 15 $-R_4$,
 $-X-R_4$,
 $-X-Y'-R_4$, y
 $-X-R_5'$;

Z se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno y alquinileno, en donde el alquilenilo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos $-O-$;

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

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 $-O-$,
 $-S(O)_{0-2}-$,
 $-S(O)_2-N(R_8)-$,
 $-C(R_6)-$,
 $-C(R_6)-O-$,
 $-O-C(R_6)-$,
30 $-O-C(O)-O-$,
 $-N(R_8)-Q-$,
 $-C(R_6)-N(R_8)-$,
 $-O-C(R_6)-N(R_8)-$,
 $-C(R_6)-N(OR_9)-$,

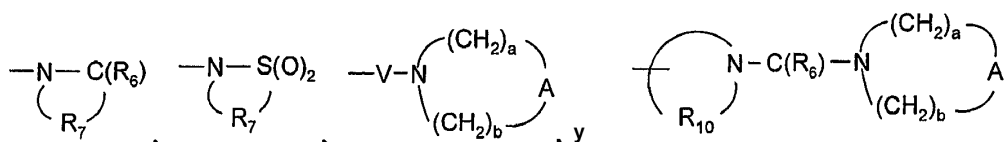


5

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alqueniilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;

10

R₅' se selecciona del grupo que consiste en:



15

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

R₇ es alquilenilo C₂₋₇;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈;

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

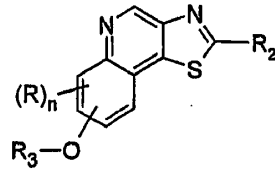
Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉)-;

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

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

a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto intermedio de fórmula XII:



XII

en donde el grupo -O-R₃ está en la posición 7 y

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 -Z-Y-R₄,
 -Z-Y-X-Y-R₄,
 -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄,
 -Z-R₅,
 -Z-Het,
 10 -Z-Het'-R₄, y
 -Z-Het'-Y-R₄;

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

n es 0 ó 1;

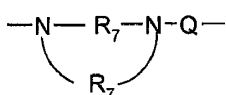
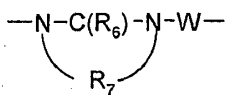
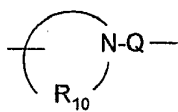
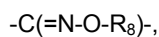
R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 -R₄,
 -X-R₄,
 -X"Y"R₄, y
 -X-R₅';

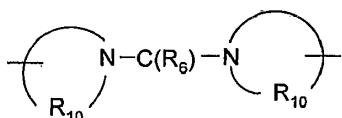
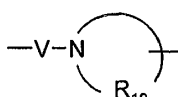
20 Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno y alquilileno, en donde el alquileno, alquenileno y alquilileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

- S(O)₀₋₂-,
 -S(O)₂-N(R₈)-,
 -C(R₆)-,
 25 -C(R₆)-O-,
 -O-C(R₆)-,
 -O-C(O)-O-,
 -N(R₈)-Q-,
 -C(R₆)-N(R₈)-,
 30 -O-C(R₆)-N(R₈)-,
 -C(R₆)-N(OR₉)-,
 -O-N(R₈)-Q-,
 -O-N=C(R₄)-,



5



Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

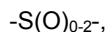
10

Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

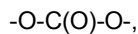
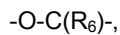
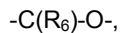
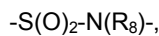
15

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

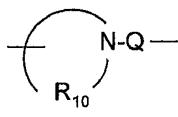
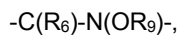
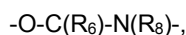
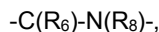
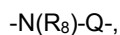
Y' se selecciona del grupo que consiste en:

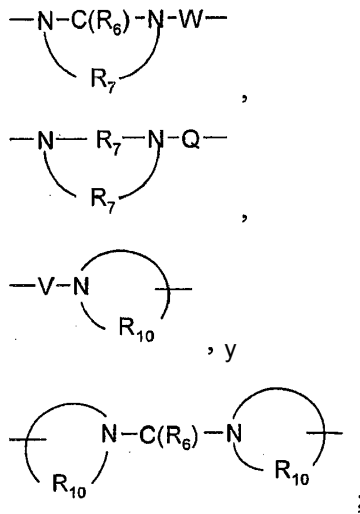


20



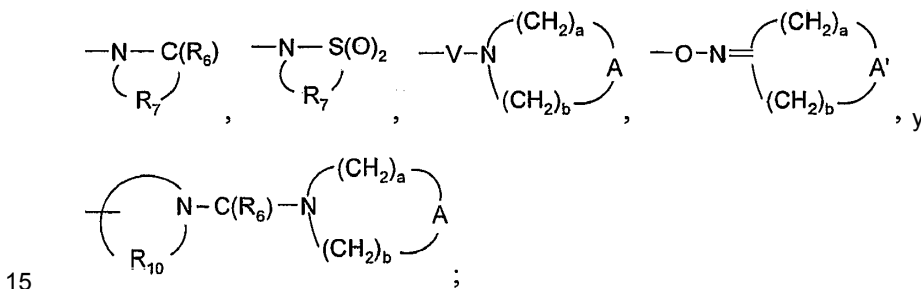
25



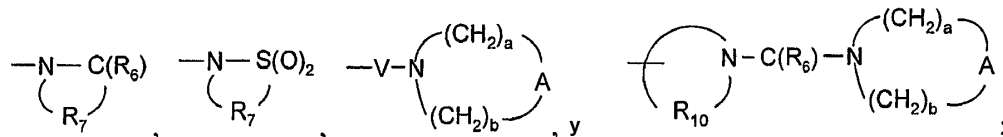


- 5 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en
- 10 alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo; mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



R_{5'} se selecciona del grupo que consiste en:



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

R₇ es alquileno C₂₋₇;

- 20 R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquileno C₃₋₈;

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

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

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

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

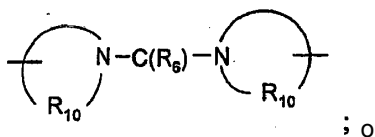
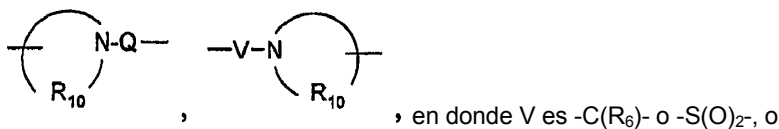
W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y

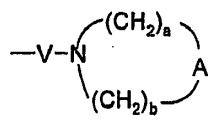
a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7;

con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

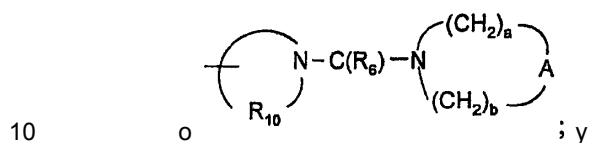
R₃ es -Z-Het, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄ y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o

- 5 R₃ es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄ y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂ N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,




 , en donde V es -C(R₆)- o -S(O)₂-,

R₃ es -Z-R₅ y R₅ es

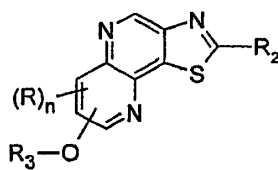


con la condición además de que Y también puede ser -O- cuando:

Y está unido a R₄ y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, y en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

Y está unido a Z y X y X es arileno o heteroarileno; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 15 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto intermedio de fórmula XIII:



XIII

en donde el grupo -O-R₃ está en la posición 7 y

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 -Z-Y-R₄,
 -Z-Y-X-Y-R₄,
 -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄,
 -Z-R₅,
 -Z-Het,
 -Z-Het'-R₄, y
 25 -Z-Het'-Y-R₄;

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

n es 0 ó 1;

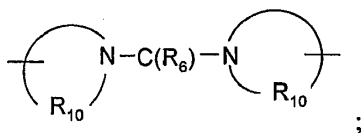
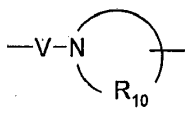
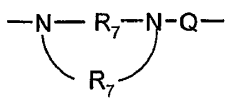
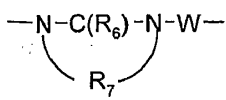
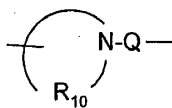
R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- R₄,
- X-R₄,
- 5 -X-Y'-R₄, y
- X-R₅';

Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 -S(O)₀₋₂-,
- S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- C(R₆)-O-,
- O-C(R₆)-,
- 15 -O-C(O)-O-,
- N(R₈)-Q-,
- C(R₆)-N(R₈)-,
- O-C(R₆)-N(R₈)-,
- C(R₆)-N(OR₉)-,
- 20 -O-N(R₈)-Q-,
- O-N=C(R₄)-,
- C(=N-O-R₈)-,
- CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-,



25

Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

5 Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

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

10 Y' se selecciona del grupo que consiste en:

-O-,

-S(O)₀₋₂-,

-S(O)₂-N(R₈)-,

-C(R₆)-,

15 -C(R₆)-O-,

-O-C(R₆)-,

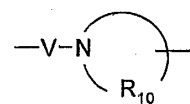
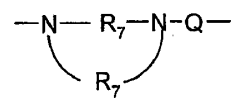
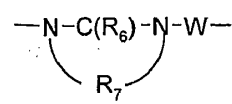
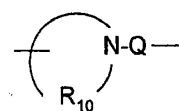
-O-C(O)-O-,

-N(R₈)-Q-,

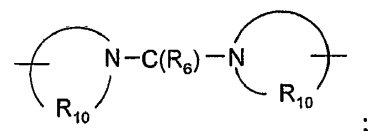
-C(R₆)-N(R₈)-,

20 -O-C(R₆)-N(R₈)-,

-C(R₆)-N(OR₉)-,

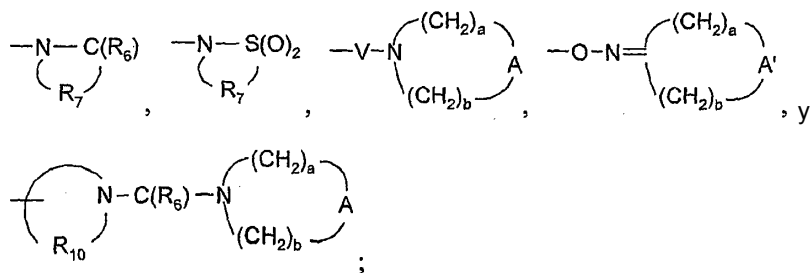


25

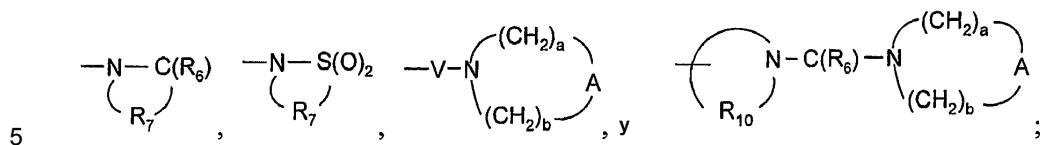


30 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarileno y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



R₅' se selecciona del grupo que consiste en:



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

R₇ es alquileo C₂₋₇;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

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

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

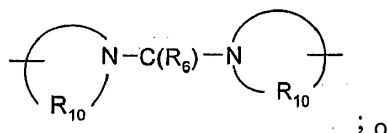
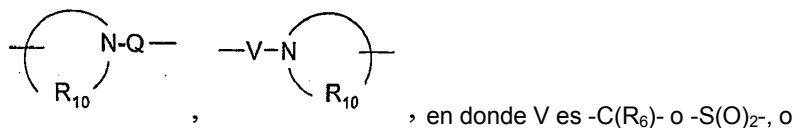
15 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉)-;

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

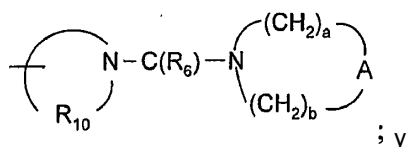
W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7; con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

20 R₃ es -Z-Het-, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄ y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o

R₃ es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄ y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-;



25 R₃ es -Z-R₅ y R₅ es $\text{---V---N} \begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_a \\ \text{(CH}_2\text{)}_b \end{array} \text{A}$, en donde V es -C(R₆)- o -S(O)₂-, o



con la condición además de que Y también puede ser -O- cuando:

Y está unido a R₄ y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, y en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

5 Y está unido a Z y X y X es arileno o heteroarileno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En la presente memoria "que no interfiere" significa que la capacidad de un compuesto o sal que incluye un sustituyente que no interfiere, para modular la biosíntesis de una o más citoquinas no es destruida por el sustituyente que no interfiere. Los grupos "R" que no interfieren ilustrativos incluyen los descritos antes para R₂.

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

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

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

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

Salvo que se indique otra cosa, el término "heteroátomo" se refiere a los átomos de O, S, o N.

30 El término "heteroarilo" incluye anillos aromáticos o sistemas de anillo que contienen al menos un heteroátomo en el anillo (p. ej., O, S, N). En algunas realizaciones, el término "heteroarilo" incluye un anillo o sistema de anillos que contiene de 2 a 12 átomos de carbono, de 1 a 3 anillos, de 1 a 4 heteroátomos y O, S, y/o N como los heteroátomos. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, tienilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, quinuclidinilo, homopiperidinilo (azepanilo), 1,4-oxazepanilo, homopiperazinilo (diazepanilo), 1,3-dioxolanilo, aziridinilo, azetidino, dihidroisoquinolin-(1H)-ilo, octahidroisoquinolin-(1H)-ilo, dihidroquinolin-(2H)-ilo, octahidroquinolin-(2H)-ilo, dihidro-1H-imidazolilo, 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo y similares.

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

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

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

átomo de nitrógeno.

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

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

La invención incluye los compuestos descritos en la presente memoria (incluyendo compuestos intermedios) en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluyendo isómeros (p. ej., diastereoisómeros y enantiómeros), sales, solvatos y polimorfos. También se describen profármacos. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la invención incluye específicamente cada uno de los enantiómeros del compuesto así como mezclas racémicas de los enantiómeros. Debe entenderse que el término "compuesto" incluye cualquiera o todas dichas formas, se indique explícitamente o no (aunque a veces las "sales" se indican explícitamente).

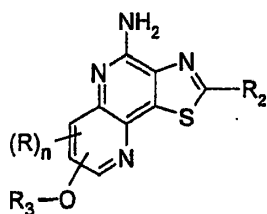
El término "profármaco" significa un compuesto que se puede transformar in vivo para dar un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria, incluyendo cualquiera de las formas de sal, solvatada, polimórfica o isómera descritas antes. El profármaco, por sí mismo, puede ser un compuesto modificador de la respuesta inmunitaria, incluyendo cualquiera de las formas de sal, solvatada, polimórfica o isómera descritas antes. La transformación se puede producir por diferentes mecanismos, tal como por una biotransformación química (p. ej., solvolisis o hidrólisis, por ejemplo, en la sangre) o enzimática. Se proporciona una discusión del uso de profármacos en T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Para cualquiera de los compuestos presentados en la presente memoria, cada una de las siguientes variables (p. ej., Z, X, Y, Y', R_A , R_B , R, R_2 , R_3 , Q, n etc.) en cualquiera de sus realizaciones, se puede combinar con una o más de las otras variables en cualquiera de sus realizaciones y asociar con una cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria, como entenderá el experto en la técnica. Cada una de las combinaciones de variables resultantes es una realización de la presente invención.

Para algunas realizaciones de fórmulas I y VII, en particular realizaciones de fórmula I, R_A y R_B se consideran juntos para formar un anillo de benceno condensado en donde el anillo de benceno está sustituido con un grupo $-O-R_3$, o sustituido por un grupo $-O-R_3$ y un grupo R, en donde el grupo $-O-R_3$ está en la posición 7. En algunas de estas realizaciones, el anillo de benceno condensado está sustituido con un grupo $-O-R_3$.

Para algunas realizaciones de fórmulas I y VII, en particular realizaciones de fórmula I, R_A y R_B se consideran juntos para formar un anillo de piridina condensado en donde el anillo de piridina está sustituido con un grupo $-O-R_3$, o sustituido con un grupo $-O-R_3$ y un grupo R, en donde el grupo $-O-R_3$ está en la posición 7. En algunas de estas realizaciones, el anillo de piridina condensado está sustituido con un grupo $-O-R_3$ grupo.

Para algunas realizaciones, el compuesto seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas III, IV, V y VI, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable es el compuesto de fórmula III:



III

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde el grupo $-O-R_3$ está en la posición 7.

Para algunas realizaciones, n es 0 en las realizaciones anteriores de fórmulas II, III, IV, V y VI.

Para algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo.

R" es hidrógeno o $-R_4$, $-X-R_4$, $-X-Y'-R_4$, o $-X-R_5'$.

Para algunas realizaciones, R" es -R₄, -X-R₄, -X-Y'-R₄, o -X-R₅'.

Para algunas realizaciones, R" es R₂; en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en -R₄, -X-R₄, -X-Y'-R₄ y -X-R₅'.

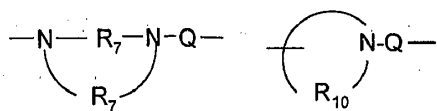
Para algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en -R₄, -X-R₄, -X-Y'-R₄ y -X-R₅'.

- 5 Para algunas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores en donde R₂ está presente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilenilo y hidroxialquilenilo. Para algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alcoxialquilenilo. Para algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo y alcoxialquilenilo. Para algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, hidroximetilo y 2-hidroxietilo. Para algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, etoximetilo, metoximetilo y 2-metoxietilo.

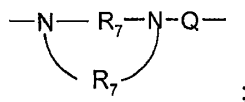
Para algunas realizaciones, en particular realizaciones de fórmula X, n es 0 y R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilenilo y hidroxialquilenilo.

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

Para algunas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, R₃ es -Z-Y-R₄ o -Z-Y-X-Y-R₄. En algunas de estas realizaciones Y es -N(R₈)-Q-

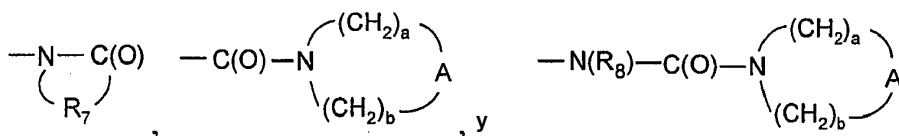


- 20 -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)- y -S(O)₂-N(R₈)-; R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O o =S; R₇ es alquilenilo C₂₋₃; R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y (alcoxi C₁₋₄)-(alquilenilo C₁₋₄); R₁₀ es alquilenilo C₃₋₆; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarilenilo, heteroarilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halógeno y arilo; en donde el arilo, heteroarilo y arilalquilenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi; y en donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo. En algunas otras de estas realizaciones, Y es -N(R₈)-Q- o

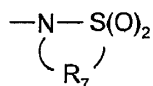


- 30 en donde Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)₂- y -C(R₆)-N(R₈)-; R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O o =S; R₇ es alquilenilo C₂₋₃; R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y (alcoxi C₁₋₄)-(alquilenilo C₁₋₄); y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarilenilo, heteroarilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y arilo; en donde el arilo y arilalquilenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi; y en donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo. En algunas de estas realizaciones Y es -N(R₈)-Q-. En algunas de estas realizaciones, Q es -C(O)-. En algunas de estas realizaciones, Q es -S(O)₂-. En algunas de estas realizaciones, Q es -C(R₆)-N(R₈)-. En algunas de estas realizaciones, R₄ es alquilo C₁₋₄ y R₈ es hidrógeno. En algunas otras de estas realizaciones, R₄ es fenilo que está no sustituido o sustituido con metoxi y R₈ es hidrógeno. En algunas realizaciones, Q es un enlace. En algunas de estas realizaciones, R₄ es heterociclilo que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo y R₈ es alquilo C₁₋₄. En algunas de estas realizaciones, R₄ es 1-metilpiperidin-4-ilo y R₈ es metilo. En algunas realizaciones, R₃ es -Z-Y-R₄, en donde Y es -O- y R₄ es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, alcoxi, nitro y halogenoalquilo. En algunas otras realizaciones, R₃ es -Z-Y-X-Y_c-R₄, en donde Y es -O-, X es fenileno y Y_c-R₄ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo, -C(O)-O-alquilo, -S-alquilo, -NH-C(O)-alquilo, -C(O)-NH₂ y -S(O)₂-NH₂.

Para algunas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores que no excluyen esta definición, R₃ es -Z-R₅. En algunas de estas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



; en donde A es -O-, -CH₂-, o -S(O)₂-; R₇ es alquileo C₂₋₄; R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y a y b son cada uno independientemente 1, 2 ó 3. En algunas realizaciones, R₅ es



, en donde R₇ es alquileo C₂₋₄.

- 5 Para algunas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores que no excluyen esta definición, R₃ es -Z-Het o -Z-Het'-R₄. En algunas de estas realizaciones, Het y Het' se seleccionan, respectivamente del grupo que consiste en las formas monovalente y divalente de tetrahidropiraniilo, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, azetidiniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, tiazolidiniilo, azepaniilo, 1,4-oxazepaniilo, diazepaniilo, dihidroisoquinolin-(1H)-ilo, octahidroisoquinolin-(1H)-ilo, dihidroquinolin-(2H)-ilo, octahidroquinolin-(2H)-ilo, dihidro-1H imidazolilo, 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Para algunas de estas realizaciones, Het y Het' se seleccionan, respectivamente del grupo que consiste en las formas monovalente y divalente de pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Para algunas de estas realizaciones, Het está no sustituido. Para algunas de estas realizaciones, Het' está no sustituido.
- 10 Para algunas de estas realizaciones, Het está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxialquilenoxialquilenilo y dialquilamino. Para algunas de estas realizaciones, R₄ es heterociclilo. Para algunas de estas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo y piperidinilo.

- 20 Para algunas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores que no excluyen esta definición, R₃ es -Z-Het'-Y-R₄. En algunas de estas realizaciones, Het' se selecciona del grupo que consiste en la forma divalente de tetrahidropiraniilo, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidiniilo, azepaniilo, diazepaniilo, dihidroisoquinolin-(1H)-ilo, octahidroisoquinolin-(1H)-ilo, dihidroquinolin-(2H)-ilo, octahidroquinolin-(2H)-ilo, dihidro-1H-imidazolilo y piperazinilo. En algunas de estas realizaciones, -Y-R₄ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo, -C(O)-O-H, -C(O)-O-alquilo, -C(O)-NH₂-, -C(O)-NH-alquilo y -NH-C(O)-alquilo.

- 25 Para algunas realizaciones, R₃ incluye un grupo tiazolo[4,5-c]quinolinilo sustituido o no sustituido o un grupo tiazolo[4,5-c]naftiridinilo sustituido o no sustituido y un grupo conector de modo que el compuesto es un dímero. En algunas de estas realizaciones, R₃ es -Z-Y_a-X-Y_b-R₄ en donde Y_a es -N(R₈)-Q-, Y_b es -O- y R₄ es tiazolo[4,5-c]quinolinilo o tiazolo[4,5-c]naftiridinilo. En algunas de estas realizaciones, Q es -C(R₈)-N(R₈)-. En algunas de estas realizaciones, el grupo tiazolo[4,5-c]quinolinilo o tiazolo[4,5-c]naftiridinilo está sustituido con alquilo y amino.

- 30 Para algunas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores, Z es alquileo opcionalmente interrumpido con uno o más grupos -O-. En algunas de estas realizaciones, Z se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁₋₆ y -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-.

- 35 Para algunas realizaciones, incluyendo una cualquiera de las realizaciones anteriores permitidas por las condiciones para las fórmulas I a VII, más en particular para las fórmulas I a VI y que no excluyen esta definición, Z es un enlace.

Para todas las realizaciones, incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores, -O-R₃ está en la posición 7. En algunos compuestos descritos en la presente memoria -O-R₃ está en la posición 8.

- 40 Para algunas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alquenoilo, alquiniilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alquenoilo, alquiniilo y heterociclilo, oxo.

- 45 Para algunas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarilenilo, heteroarilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo. Para algunas de estas realizaciones, el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y aril. Para algunas otras de estas realizaciones, el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halógeno y arilo. Para algunas de estas realizaciones, el arilo y arilalquilenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que

consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi. Para algunas de estas realizaciones, el arilo, heteroarilo y arilalquilenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi. Para algunas de estas realizaciones, el heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo.

5 Para algunas realizaciones, R₄ es hidrógeno o alquilo.

Para algunas realizaciones, R₄ es alquilo.

Para algunas realizaciones, R₄ es alquilo C₁₋₄.

Para algunas realizaciones, R₄ es heterociclilo. Para algunas de estas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo y piperidinilo.

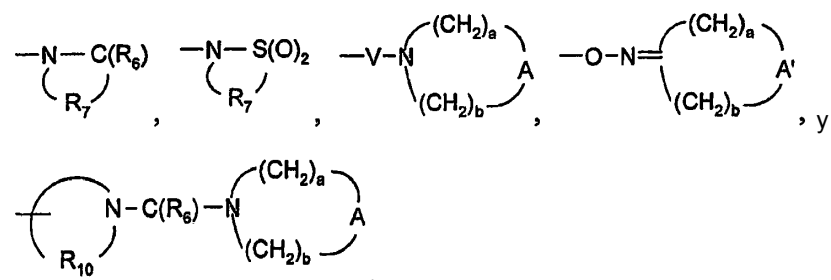
10 Para algunas realizaciones, R₄ es heterociclilo que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo. Para algunas de estas realizaciones, R₄ es 1-metilpiperidin-4-ilo.

Para algunas realizaciones, R₄ es fenilo que está no sustituido o sustituido con metoxi.

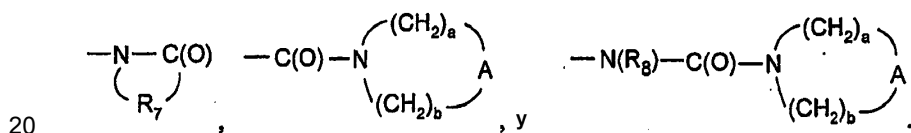
Para algunas realizaciones, R₄ es heteroarilo.

15 Para algunas realizaciones, R₄ es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, alcoxi, nitro y halogenoalquilo.

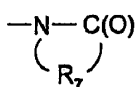
Para algunas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



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

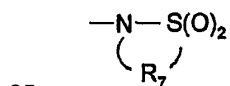


En algunas de estas realizaciones A es -O-, -CH₂-, o -S(O)₂-; R₇ es alquilenos C₂₋₄; R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y a y b son cada uno independientemente 1, 2 ó 3. En algunas de estas realizaciones a y b son cada uno 2.



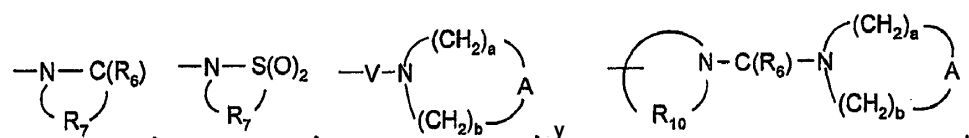
Para algunas realizaciones, R₅ es

En algunas de estas realizaciones, R₇ es alquilenos C₂₋₄. Para algunas realizaciones, R₅ es



En algunas de estas realizaciones, R₇ es alquilenos C₂₋₄.

R₅' se selecciona del grupo que consiste en:



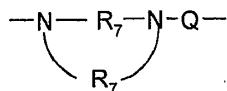
Para algunas realizaciones, R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S.

Para algunas realizaciones, R₆ es =O. Para algunas realizaciones, R₆ es =S.

Para algunas realizaciones, R₇ es alquileno C₂₋₇.

Para algunas realizaciones, R₇ es alquileno C_{2,4}.

Para algunas realizaciones, R₇ es alquileno C_{2,3}. Preferiblemente, en un anillo de fórmula



5 R₇ es alquileno C_{2,3}.

Para algunas realizaciones, R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo.

Para algunas realizaciones, R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxiC₁₋₄ alquilenilo.

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

Para algunas realizaciones, R₈ es hidrógeno.

Para algunas realizaciones, R₈ es alquilo C₁₋₄. Para algunas realizaciones, R₈ es metilo.

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

Para algunas realizaciones, R₁₀ es alquileno C₃₋₈.

15 Para algunas realizaciones, R₁₀ es alquileno C₄₋₆.

Para algunas realizaciones, R₁₀ es alquileno C₃₋₆.

Para algunas realizaciones, A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -CH₂-, -C(O)-, -S(O)_{0,2}- y -N(R₄)-

Para algunas realizaciones, A es -O-, -CH₂-, o -S(O)₂-.

Para algunas realizaciones, A es -O- o -S(O)₂-.

20 Para algunas realizaciones, A es -O-.

Para algunas realizaciones, A' se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S(O)_{0,2}-, -N(-Q-R₄)- y -CH₂-.

En algunas realizaciones, A' se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -S(O)₂- y -O-.

En algunas realizaciones, A' es -CH₂-.

En algunas realizaciones, A' es -O-.

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

En algunas realizaciones, Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)- y -S(O)₂-N(R₈)-

30 En algunas realizaciones, Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)₂- y -C(R₆)-N(R₈)-

En algunas realizaciones, Q es -C(O)-.

En algunas realizaciones, Q es -S(O)₂-.

En algunas realizaciones, Q es -C(R₆)-N(R₈)-

En algunas realizaciones, Q es un enlace.

35 En algunas realizaciones, V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-.

En algunas realizaciones, V se selecciona del grupo que consiste en -C(O)- y -N(R₈)-C(O)-.

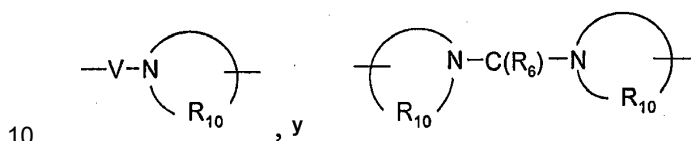
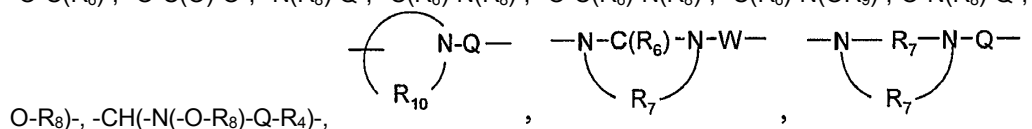
En algunas realizaciones, W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-.

En algunas realizaciones, W es un enlace o -C(O)-.

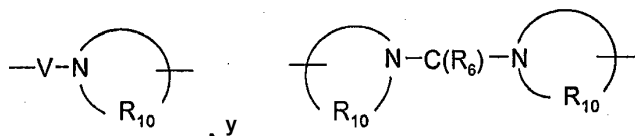
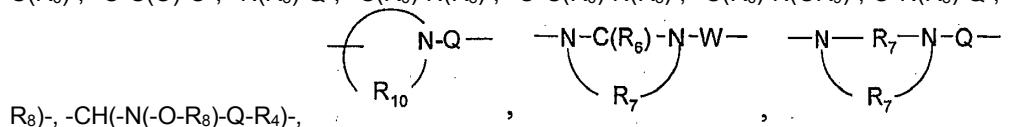
En algunas realizaciones, W es un enlace.

5 En algunas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno en donde los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno, o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos por uno o más grupos -O-. Para algunas realizaciones, X es fenileno. Para algunas realizaciones, X es alquileno.

En algunas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S(O)₀₋₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-, -O-N(R₈)-Q-, -O-N=C(R₄)-, -C(=N-



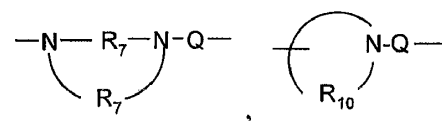
En algunas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en -S(O)₀₋₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈)-, -O-C(R₆)-N(R₈)-, -C(R₆)-N(OR₉)-, -O-N(R₈)-Q-, -O-N=C(R₄)-, -C(=N-C-



15 En algunas de estas realizaciones Y también puede ser -O-. Por ejemplo, Y también puede ser -O- cuando Y está unido a R₄, y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes. Para estas realizaciones, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino y (dialquilamino)alquilenoxi. En otro ejemplo, Y también puede ser -O- cuando Y está unido a Z y X, y X es arileno o heteroarileno.

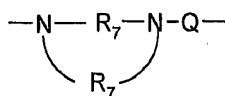
20

En algunas realizaciones Y es -N(R₈)-Q-,



25 que consiste en un enlace, -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)- y -S(O)₂-N(R₈)-; R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O o =S; R₇ es alquileno C₂₋₃; R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y (alcoxi C₁₋₄)-(alquilenilo C₁₋₄); R₁₀ es alquileno C₃₋₆; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarileno, heteroarilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halógeno y arilo; en donde el arilo, heteroarilo y arilalquilenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi; y en donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo.

30



35 En algunas realizaciones, Y es -N(R₈)-Q- o . En algunas de estas realizaciones, Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)₂- y -C(R₆)-N(R₈)-; R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O o =S; R₇ es alquileno C₂₋₃; R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y C₁₋₄ (alcoxi C₁₋₄)-(alquilenilo C₁₋₄); y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarileno, heteroarilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde el alquilo está no sustituido o sustituido

con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y arilo; en donde el arilo y arilalquilenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi; y en donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo.

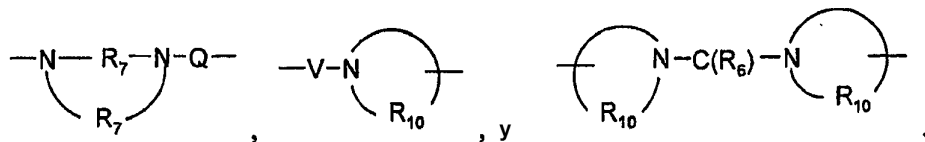
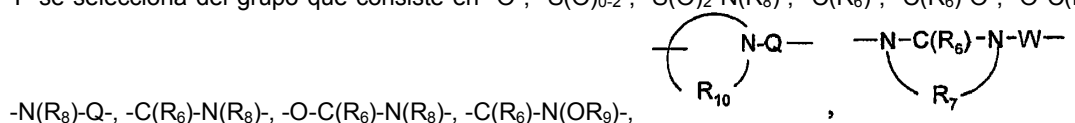
5 En algunas realizaciones, Y es N(R₈)-Q-

En algunas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH- y -NH-C(O)-.

En algunas realizaciones, Y es -O-.

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

10 Y' se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S(O)₀₋₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -O-C(R₆)-, -O-C(O)-O-,



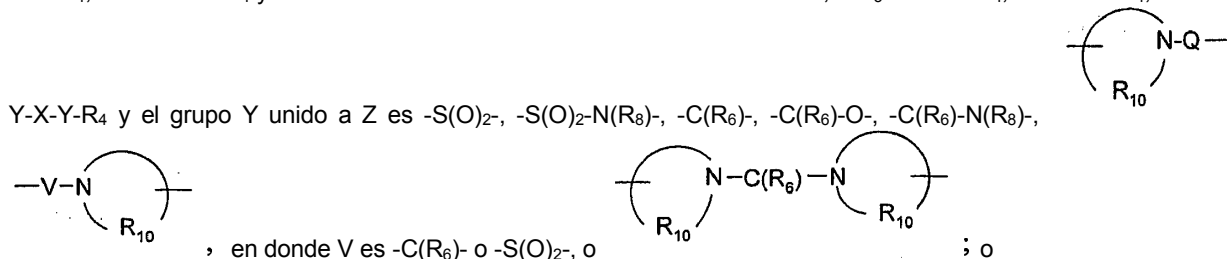
En algunas realizaciones, Z se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquilenilo y alquinileno, en donde el alquilenilo, alquilenilo y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-.

15 En algunas realizaciones, Z es alquilenilo opcionalmente interrumpido con uno o más grupos -O-.

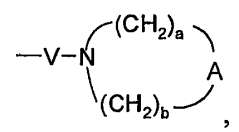
En algunas realizaciones, Z se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₁₋₆ y -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-. En algunas de estas realizaciones, Z se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₂₋₆ y -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-.

En algunas realizaciones descritas, Z es un enlace. Por ejemplo, Z puede ser un enlace cuando: R₃ es -Z-Het, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄ y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o R₃ es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-

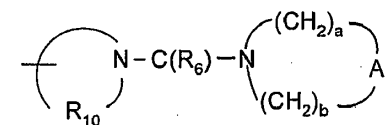
20 Y-X-Y-R₄ y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,



R₃ es -Z-R₅ y R₅ es



 , en donde V es -C(R₆)- o -S(O)₂-, o



25 En algunas realizaciones, Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo.

30 En algunas realizaciones, Het se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo, diazepanilo, dihidroisoquinolin-(1H)-ilo, octahidroisoquinolin-(1H)-ilo, dihidroquinolin-(2H)-ilo, octahidroquinolin-(2H)-ilo, dihidro-1H-imidazolilo, 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Para estas realizaciones, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo,

halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo.

5 En algunas realizaciones, Het se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Para estas realizaciones, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo.

En algunas realizaciones, Het está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxialquilenoxialquilenilo y dialquilamino.

10 En algunas realizaciones, Het está no sustituido.

En algunas realizaciones, Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo.

15 En algunas realizaciones, Het' se selecciona del grupo que consiste en las formas divalentes de tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepanilo, 1,4-oxazepanilo, diazepanilo, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo, 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Para estas realizaciones, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo
20 que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo.

En algunas realizaciones, Het' se selecciona del grupo que consiste en las formas divalentes de tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-
25 ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo y piperazinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Para estas realizaciones, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo.

En algunas realizaciones, Het' se selecciona del grupo que consiste en las formas divalentes de pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Para estas realizaciones, el uno o más sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo.
30

En algunas realizaciones, Het' está no sustituido (excepto con -R₄ o -Y-R₄).

35 En algunas realizaciones, a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7.

En algunas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1, 2 ó 3.

En algunas realizaciones, a y b son cada uno 2.

En algunas realizaciones, n es 0 ó 1.

40 En algunas realizaciones, n es 0.

Para algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas I, II, III, IV, V, o VI, el grupo -NH₂ se puede sustituir por un grupo -NH-G, como se muestra en el compuesto de fórmula VII, para formar profármacos. En dichas realizaciones, G se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-R', α-aminoacilo, α-aminoacil-α-aminoacilo, -C(O)-O-R', -C(O)-N(R'')R', -C(=NY₁)-R', -CH(OH)-C(O)-OY₁, -CH(OC₁₋₄ alquil)Y₀, -CH₂Y₂ y -CH(CH₃)Y₂. Para estas
45 realizaciones, R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo, aril-(alquilenilo C₁₋₄), heteroaril-(alquilenilo C₁₋₄), halogenoalquilenilo C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, -O-C(O)-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)-NH₂, -NH₂ y -S(O)₂-NH₂ con la condición
50 de que R'' también puede ser hidrógeno; α-aminoacilo es un grupo α-aminoacilo derivado de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en aminoácidos racémicos, D y L; Y₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y bencilo; Y₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, carboxi-(alquilenilo C₁₋₄), amino-(alquilenilo C₁₋₄), mono-N-(alquil C₁₋₆)-amino-(alquilenilo C₁₋₄) y di-N,N-(alquil C₁₋₆)-amino-(alquilenilo C₁₋₄); y Y₂ se selecciona del grupo que consiste en mono-N-(alquil C₁₋₆)-amino, di-N,N-(alquil C₁₋₆)-amino, morfolin-4-ilo,

piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y 4-(alquil C₁₋₄)-piperazin-1-ilo.

Para algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, X y XI y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 Para algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para inducir la biosíntesis de citoquinas en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, X y XI, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, X y XI, al animal.
- 10 Para algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad vírica en un animal que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, X y XI, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, X y XI, al animal.
- 15 Para algunas realizaciones, la presente invención proporciona aun método para tratar una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, X y XI, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las realizaciones anteriores de fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, X y XI, al animal.

20 Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en la técnica química, en particular a la luz de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida en general están disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos para el experto en la técnica (p. ej., se preparan por métodos descritos en general en Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York, (1967-1999 ed.); Alan R. Katritsky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, v 1-6, Pergamon Press, Oxford, England, (1995); Barry M. Trost and Ian Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, v. 1-8, Pergamon Press, Oxford, England, (1991); o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlin, Alemania, incluyendo suplementos (también disponibles en la base de datos online de Beilstein)).

Para propósitos ilustrativos, los esquemas representados a continuación proporcionan potenciales vías para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como los compuestos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas de reacción y se discuten a continuación, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación se pueden modificar además a la luz de esta descripción usando métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

40 En la preparación de compuestos de la invención, a veces puede ser necesario proteger un grupo funcional particular mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en un compuesto intermedio. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional particular y las condiciones de la etapa de reacción. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen grupos acetilo y sililo tales como el grupo *terc*-butildimetilsililo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, USA, 1991.

Se pueden usar métodos y técnicas de separación y purificación convencionales para aislar los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como diferentes compuestos intermedios relacionados con los mismos. Dichas técnicas pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en columna usando absorbentes comunes tales como gel de sílice, y cromatografía en capa fina, recristalización y técnicas de extracción diferenciales (es decir, líquido-líquido).

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción I, donde R, R₂, R₃ y n son como se han definido antes. En la etapa (1) del esquema de reacción I, una benciloxianilina de fórmula XV se trata con el producto de condensación generado a partir de 2,2-dimetil-1,3-dioxane-4,6-diona (ácido de Meldrum) y ortoformiato de trietilo para proporcionar una imina de fórmula XVI. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente añadiendo una disolución de una benciloxianilina de fórmula XV a una mezcla calentada del ácido de Meldrum y ortoformiato de trietilo y calentando la reacción a una temperatura elevada tal como 45°C.

En la etapa (2) del esquema de reacción I, una imina de fórmula XVI sufre termolisis y ciclación para proporcionar el benciloxiquinolin-4-ol de fórmula XVII. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente en un medio tal como un fluido de transferencia de calor DOWTHERM A a una temperatura en el intervalo de 200°C a 250°C.

5 En la etapa (3) del esquema de reacción I, el benciloxiquinolin-4-ol de fórmula XVII se nitra en condiciones de nitración convencionales para proporcionar el benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol de fórmula XVIII. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente añadiendo ácido nítrico al benciloxiquinolin-4-ol de fórmula XVII en un disolvente adecuado tal como ácido propiónico, y calentando la mezcla a una temperatura elevada tal como 125°C.

10 En la etapa (4) del esquema de reacción I, un benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol de fórmula XVIII se reduce para proporcionar un 3-amino-benciloxiquinolin-4-ol de fórmula XIX o una de sus sales, tal como la sal de hidrocloreto del mismo. La reacción se puede llevar a cabo por hidrogenación usando un catalizador de hidrogenación heterogéneo tal como platino sobre carbono. La hidrogenación se lleva a cabo de forma conveniente en un aparato Parr en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF). La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente.

15 En la etapa (5) del esquema de reacción I, un 3-amino benciloxiquinolin-4-ol de fórmula XIX se hace reaccionar con un ácido carboxílico o un equivalente del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula XX. Los equivalentes de ácido carboxílico adecuados incluyen anhídridos de ácido y cloruros de ácido. La selección del equivalente de ácido carboxílico se determina por el sustituyente deseado en R₂. Por ejemplo, el uso de cloruro de butirilo proporciona un compuesto en el que el grupo R₂ es un grupo propilo; el uso de cloruro de etoxiacetilo proporciona un compuesto en el que R₂ es un grupo etoximetilo. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente
20 añadiendo el cloruro de ácido a una disolución de un 3-aminobenciloxiquinolin-4-ol de fórmula XIX en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo, en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, piridina, o 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para dar una amida. La reacción se puede llevar a cabo a o por debajo de la temperatura ambiente. La amida de fórmula XX opcionalmente se puede aislar y purificar.

25 En la etapa (6) del esquema de reacción I, una amida de fórmula XX se hace reaccionar con pentasulfuro de fósforo para proporcionar una benciloxi[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolina de fórmula XXI. La reacción se puede llevar a cabo añadiendo pentasulfuro de fósforo a una disolución o suspensión de un compuesto de fórmula XX en un disolvente adecuado tal como piridina, y calentando la mezcla resultante a una temperatura elevada, por ejemplo, la temperatura de reflujo del disolvente.

30 En la etapa (7) del esquema de reacción I, una benciloxi[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolina de fórmula XXI se oxida para proporcionar un 5*N*-óxido de benciloxi[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolina de fórmula XXII usando un agente de oxidación convencional capaz de formar *N*-óxidos. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente añadiendo ácido 3-chloroperoxibenzoico a una disolución de un compuesto de fórmula XXI en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente.

35 En la etapa (8) del esquema de reacción I, un 5*N*-óxido de benciloxi[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolina de fórmula XXII se amina para proporcionar una benciloxi[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de fórmula XXIII. La etapa (8) se puede llevar a cabo por activación de un *N*-óxido de fórmula XXII por conversión en un éster y después haciendo reacción el éster con un agente de aminación. Los agentes activantes adecuados incluyen cloruros de alquil- o arilsulfonilo tales como cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo. Los agentes de aminación adecuados incluyen amoniaco, en forma de hidróxido amónico, por ejemplo, y sales de amonio tales como carbonato amónico, bicarbonato amónico y fosfato amónico. La reacción se puede llevar a cabo de forma
40 conveniente añadiendo hidróxido amónico seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo a una disolución del *N*-óxido de fórmula XXII en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano a temperatura elevada, por ejemplo 65°C. La reacción se puede llevar a cabo también añadiendo hidróxido amónico y cloruro de *p*-toluenosulfonilo a la mezcla de reacción de la etapa (7) sin aislar el *N*-óxido de fórmula XXII.

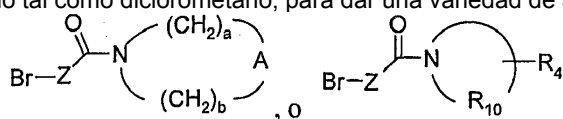
45 Alternativamente, la etapa (8) se puede llevar a cabo por reacción de un 5*N*-óxido de benciloxi[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolina de fórmula XXII con isocianato de tricloroacetilo seguido de hidrólisis del compuesto intermedio resultante para proporcionar una benciloxi[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de fórmula XXIII. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente en dos etapas, (i) añadiendo isocianato de tricloroacetilo a una disolución del *N*-óxido de fórmula XXII en un disolvente tal como diclorometano y agitando a temperatura ambiente para proporcionar una
50 amida intermedia aislable. En la etapa (ii), una disolución del compuesto intermedio en metanol se trata con una base tal como metóxido sódico o hidróxido amónico a temperatura ambiente.

En la etapa (9) del esquema de reacción I, se escinde el grupo bencilo de una benciloxi[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de fórmula XXIII para proporcionar un [1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolinol de fórmula XXIV. La escisión se lleva a cabo de forma conveniente con un ácido tal como bromuro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como ácido acético a una temperatura elevada, tal como 65°C. Alternativamente, la escisión se puede llevar a cabo en un
55 aparato Parr en condiciones de hidrogenolisis usando un catalizador heterogéneo adecuado tal como paladio sobre carbón en un disolvente tal como etanol.

En la etapa (10) del esquema de reacción I, un [1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolinol de fórmula XXIV se convierte en una

5 [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con éter de fórmula II usando una síntesis de éter de tipo Williamson. La reacción se realiza tratando un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXIV con un haluro de alquilo de fórmula Haluro-R₃ en presencia de una base. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente combinando el haluro de alquilo con un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXIV en un disolvente tal como DMF en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo de 60°C a 85°C. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo tratando una disolución de un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXIV en un disolvente tal como DMF con hidruro sódico y después añadiendo un reactivo de fórmula haluro-R₃.

10 Numerosos reactivos de fórmulas Haluro-Z-Y-R₄ y Haluro-Z-Het, en donde Z, Y, R₄ y Het son como se han definido antes, están disponibles en el comercio. Estos incluyen, por ejemplo, cetonas sustituidas con bromo tales como 2-bromoacetofenona y 2-bromo-1-(3-tienil)-1-etanona, ésteres sustituidos con bromo tales como bromoacetato de etilo y heterociclos sustituidos con bromoalquilo tales como 2-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano. Otros reactivos de fórmulas Haluro-Z-Y-R₄, Haluro-Z-R₅, Haluro-Z-Y-X-Y-R₄ y Haluro-Z-Het, en donde Z, Y, X, R₄, R₅ y Het son como se han definido antes, se pueden preparar usando métodos sintéticos convencionales; por ejemplo, un haluro de acilo sustituido con bromo de fórmula ClC(O)-Z-Br o BrC(O)-Z-Br se puede tratar con una amina secundaria en un disolvente adecuado tal como diclorometano, para dar una variedad de amidas sustituidas con bromo de fórmula Br-

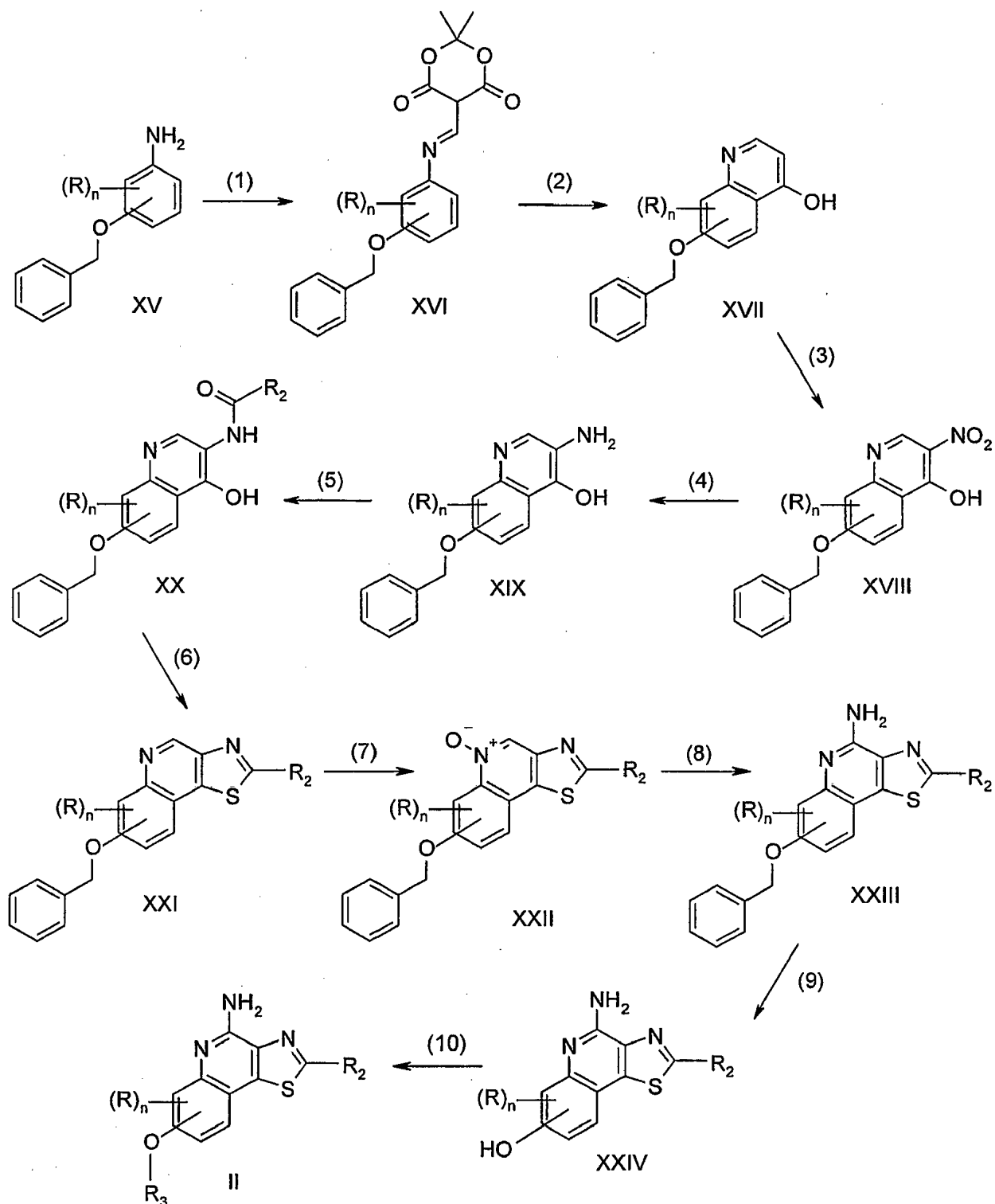


Z-C(O)-N(R₈)-R₄, en donde R₈, R₁₀, A, a y b son como se han definido antes. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura por debajo de la ambiente tal como -25 °C.

20 Los dímeros de fórmula II, en donde R₃ es -Z-O-R₄, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquenileno y alquinileno en donde el alquileo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O- y R₄ es una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina opcionalmente sustituida como se ha definido en R₄ antes, se puede preparar en la etapa (10) del esquema de reacción I si se usa medio equivalente de dihaluro de alquilo de fórmula Haluro-Z-Haluro y la reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con las condiciones descritas antes.

25 La etapa (10) del esquema de reacción I, se puede llevar a cabo alternativamente tratando un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXIV con un alcohol de fórmula HO-R₃ en condiciones de reacción de Mitsunobu. Numerosos alcoholes de fórmulas HO-Z-Y-R₄, HO-Z-R₅ y HO-Z-Het están disponibles en el comercio, tales como, por ejemplo, 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona, 1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2-ona, 3-(metiltio)propan-1-ol y 3-hidroxitetrahydrofurano; otros alcoholes de fórmula HO-R₃ se pueden preparar usando métodos sintéticos convencionales. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente añadiendo trifenilfosfina y un alcohol de fórmula HO-R₃ a una disolución de un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXIV en un disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano y después añadiendo lentamente azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de dietilo. La reacción se puede llevar a cabo a o por debajo de temperatura ambiente, por ejemplo, a 0°C.

Esquema de reacción I



Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción II, donde R , R_2 , R_3 y n son como se han definido antes. En la etapa (1) del esquema de reacción II, se escinde el grupo bencilo de una benciloxi[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina de fórmula XXI para proporcionar un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXV. La reacción se puede llevar a cabo como se describe en la etapa (9) del esquema de reacción I.

En la etapa (2) del esquema de reacción II, un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXV se convierte en una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina sustituida con éter de fórmula XII. La reacción se puede llevar a cabo usando uno de los métodos descritos en la etapa (10) del esquema de reacción I.

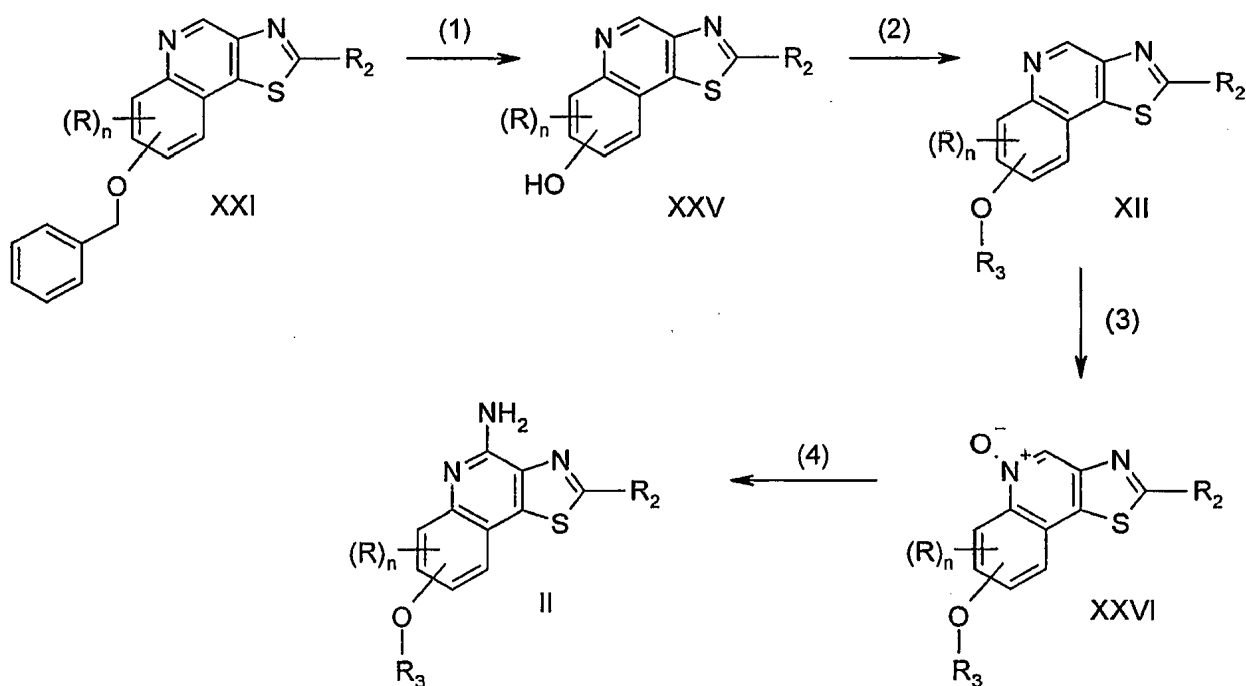
En las etapas (3) y (4) del esquema de reacción II, una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina sustituida con éter de fórmula XII se oxida para dar un 5*N*-óxido de [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina de fórmula XXVI, que se amina para proporcionar una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina de fórmula II. Las etapas (3) y (4) se pueden llevar a cabo como se describe en las etapas (7) y (8), respectivamente del esquema de reacción I.

5 Se pueden hacer las transformaciones sintéticas en R₂ en los compuestos de fórmulas XXI, XXIII, XXIV, XXV, XII, o II, mostradas en el esquema de reacción I o II si, por ejemplo, el ácido carboxílico o equivalente del mismo usado en la etapa (5) del esquema de reacción I contiene un grupo hidroxilo o amino protegido. Algunos cloruros de ácido de este tipo, por ejemplo cloruro de acetoxiacetilo, están disponibles en el comercio. Otros se pueden preparar por métodos sintéticos conocidos. Un grupo hidroxilo o amino protegido instalado así en R₂ después se puede desproteger por una variedad de métodos bien conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, un grupo acetato, instalado usando cloruro de acetoxiacetilo como el equivalente del ácido carboxílico en la etapa (5) del esquema de reacción I, se hidroliza fácilmente en condiciones básicas para proporcionar un grupo hidroxilo. El grupo hidroxilo resultante después se puede oxidar a un aldehído o ácido carboxílico o convertir en un grupo lábil tal como, por ejemplo, un grupo cloro usando cloruro de tionilo o un grupo trifluorometanosulfonato usando anhídrido trifluorometanosulfónico. El grupo lábil resultante después se puede desplazar con una variedad de nucleófilos. Se puede usar azida sódica como el nucleófilo para instalar un grupo azida, que después se puede reducir a un grupo amino usando condiciones de hidrogenación heterogéneas. Después el grupo amino se puede convertir en una amida, sulfonamida, sulfamida, o urea usando uno de los muchos métodos descritos a continuación en la etapa (7) del esquema de reacción IV. Un grupo lábil en R₂, tal como un grupo cloro o trifluorometanosulfonato, también se puede desplazar con una amina secundaria, un fenol sustituido, o un mercaptano en las condiciones descritas a continuación en la etapa (2) del esquema de reacción IV para proporcionar una variedad de compuestos. Para otros ejemplos de la instalación de una variedad de grupos R₂, véase la patente de EE.UU. nº 6.110.929 (Gerster et al.).

También se puede introducir un grupo hidroxialquilenilo en R₂ mediante desmetilación de un grupo metoxialquilenilo, que se puede instalar usando un equivalente de ácido carboxílico sustituido con metoxi, por ejemplo, cloruro de metoxiacetilo y cloruro de 2-metoxipropionilo, en la etapa (5) del esquema de reacción I. La desmetilación se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula II, en donde R₂ es un grupo metoxi alquilenilo con tribromuro de boro en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura inferior a la ambiente tal como 0°C.

También se pueden llevar a cabo elaboraciones sintéticas en el grupo R₃ en compuestos preparados en el esquema de reacción I o II. Por ejemplo, un grupo R₃ en un compuesto de fórmula XII puede contener un grupo funcional -S-, que se puede oxidar a -S(O)₂- en la etapa (3) del esquema de reacción II usando un exceso de agente oxidante. Después se puede llevar a cabo la etapa (4) del esquema de reacción II para proporcionar un compuesto de fórmula II, en donde R₃ contiene un grupo funcional -S(O)₂-. En otro ejemplo, un grupo R₃ en un compuesto de fórmula II puede ser -Z-Y-R₄, en donde Y es -C(O)-. Una cetona de esta fórmula después se puede convertir en una oxima añadiendo una disolución acuosa de una sal de hidroxilamina de fórmula NH₂OR₈•HCl a una disolución de la cetona en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol y después añadiendo una base tal como hidróxido sódico y calentando a una temperatura elevada para proporcionar un compuesto de la invención, en donde R₃ es -Z-Y-R₄ donde Y es -C(=N-OR₈)- y R₄ y R₈ son como se han definido antes. La oxima así preparada se puede reducir con cianoborohidruro sódico en una mezcla de etanol o metanol en ácido acético para proporcionar una hidroxilamina, que se puede tratar con uno de numerosos cloruros de ácido, cloruro de sulfonilo, isocianatos, cloruro de carbamoilo o cloruros de sulfamoilo usando uno de los métodos descritos en la etapa (7) del esquema de reacción IV a continuación para proporcionar un compuesto de la invención en donde R₃ es -Z-Y-R₄ donde Y es -CH(-N-(OR₈)-Q-R₄)- y Q, R₄ y R₈ son como se han definido antes.

Esquema de reacción II

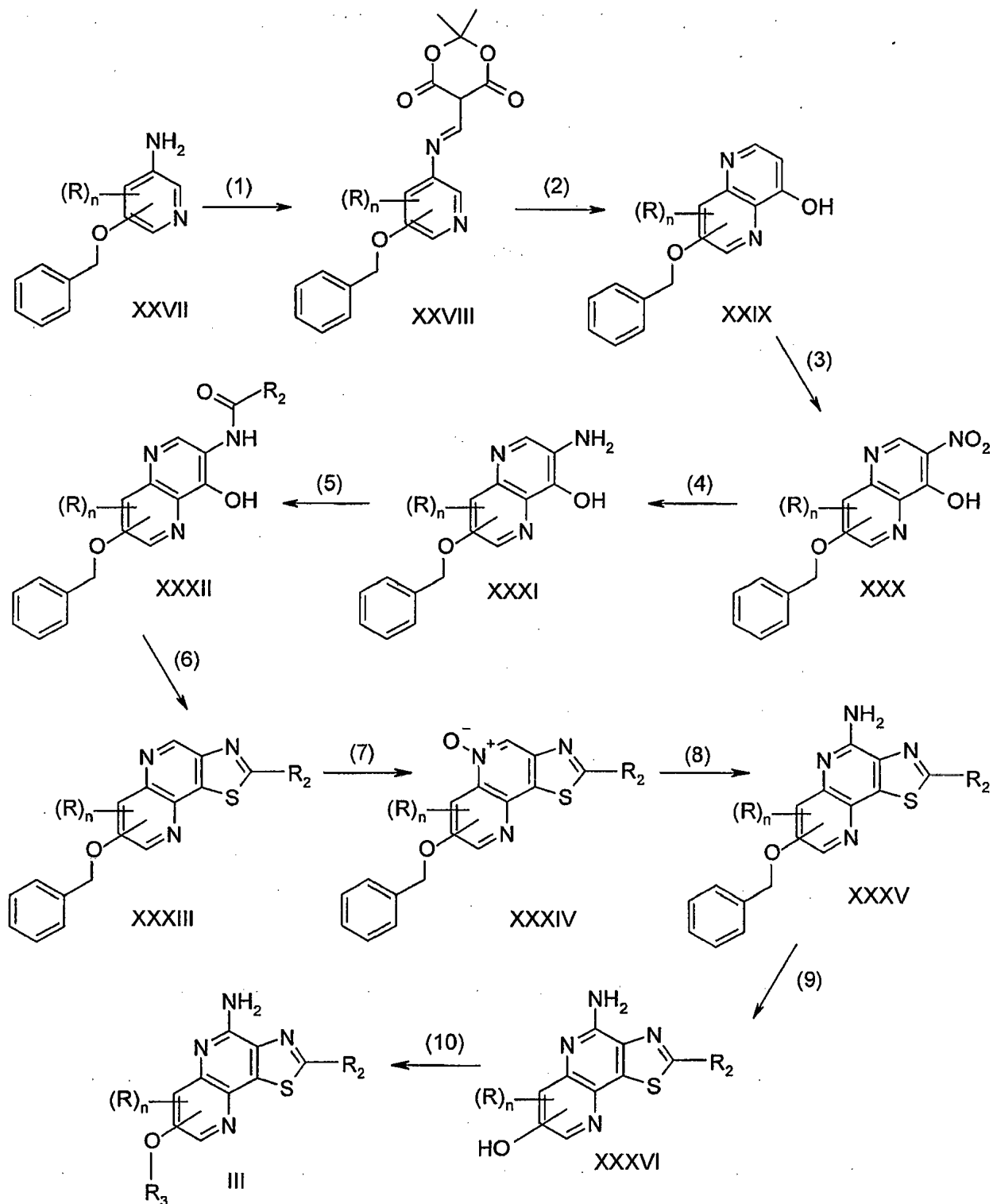


Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción III donde R , R_2 , R_3 y n son como se han definido antes. El esquema de reacción III es análogo al esquema de reacción I, con una

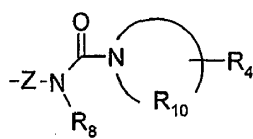
5 benciloxipiridina de fórmula XXVII usada como material de partida en el esquema de reacción III en lugar de una benciloxianilina de fórmula XV. Las benciloxipiridinas de fórmula XXVII se pueden preparar usando métodos sintéticos convencionales; véase, por ejemplo, Holladay et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 8, pp. 2797-2802, (1998). También se pueden sintetizar isómeros de los compuestos de fórmula XXVII y Formula XXIX, en donde N está en una posición diferente en el anillo de piridina, y se pueden usar en el esquema de reacción III para preparar

10 compuestos de la invención. Las etapas (1) a (10) del esquema de reacción III se pueden llevar a cabo usando las mismas condiciones descritas en las etapas (1) a (10) del esquema de reacción I.

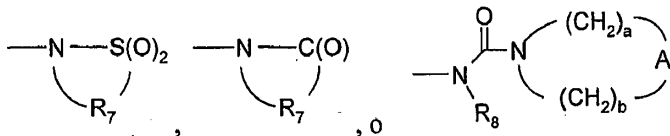
Esquema de reacción III



Para algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción IV, donde R, R_2 , R_3 y n se definen como antes; Z se selecciona del grupo que consiste en alqueno, alquenilo y alquileno en donde el alqueno, alquenilo y alquileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-; y R_{3a} es -Z-N(R_3)-Q- R_4 o



con R_8 , R_{10} , Q y R_4 como se han definido antes; $-Z-R_5$, en donde R_5 es



con A , a , b , R_7 y R_8 como se han definido antes; o $-Z-[N(R_8)-Q]-X-O-R_4$ o $-Z-[N(R_8)-Q]-X-[V-N(R_8)]-X-O-R_4$, en donde X y V son como se han definido antes y R_4 es una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina opcionalmente sustituida como se ha definido en R_4 antes.

En la etapa (1) del esquema de reacción IV, la amina de un aminoalcohol de fórmula XXXVII se protege con un grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) para proporcionar un hidroxialquilcarbamato de fórmula XXXVIII. Numerosos aminoalcoholes de fórmula XXXVII están disponibles en el comercio; otros se pueden preparar usando métodos sintéticos conocidos. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente tratando el aminoalcohol de fórmula XXXVII con dicarbonato de di-*tert*-butilo opcionalmente en presencia de una base tal como hidróxido sódico acuoso. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o diclorometano.

En la etapa (2) del esquema de reacción IV, un hidroxialquilcarbamato de fórmula XXXVIII se convierte en un yodoalquilcarbamato de fórmula XXXIX usando métodos convencionales. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente tratando el hidroxialquilcarbamato de fórmula XXXVIII con una disolución de yodo, trifenilfosfina e imidazol. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como diclorometano o mezcla de disolventes tal como éter dietílico/acetonitrilo.

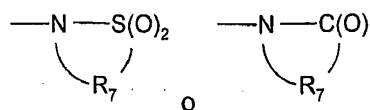
En la etapa (3) del esquema de reacción IV, un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXV se trata con un yodoalquilcarbamato de fórmula XXXIX para proporcionar una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina sustituida con éter de fórmula XL. La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con las condiciones de Williamson descritas en la etapa (10) del esquema de reacción I.

En las etapas (4) y (5) del esquema de reacción IV, una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina de fórmula XL se oxida a un *N*-óxido de [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina de fórmula XLI, que se amina para proporcionar una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina de fórmula XLII, que es un subgénero de las fórmulas I y II. Las etapas (4) y (5) del esquema de reacción IV se pueden llevar a cabo como se describe para las etapas (7) y (8), respectivamente, del esquema de reacción I. En la etapa (5), las condiciones preferidas para la aminación son la activación de un *N*-óxido de fórmula XLI por conversión en un éster y después hacer reaccionar el éster con un agente de aminación. La etapa (5) se lleva a cabo de forma conveniente añadiendo hidróxido amónico a una disolución de fórmula XLI en un disolvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano y después añadiendo cloruro de *p*-toluenosulfonilo y agitando a una temperatura elevada tal como 65°C.

En la etapa (6) del esquema de reacción IV, se elimina el grupo protector Boc de una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina de fórmula XLII para proporcionar una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII, que es un subgénero de fórmulas I y II. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente añadiendo una disolución de ácido clorhídrico en etanol a una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina de fórmula XLII. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo, a la temperatura de reflujo del disolvente.

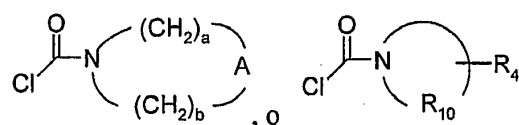
En la etapa (7) del esquema de reacción IV, una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII se convierte en un compuesto de [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinilo de fórmula IIa, un subgénero de fórmulas I y II, usando métodos convencionales. Por ejemplo, una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII puede reaccionar con un cloruro de ácido de fórmula $R_4C(O)Cl$ para proporcionar un compuesto de fórmula IIa en la que R_{3a} es $-Z-N(R_8)-C(O)-R_4$. Además, una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina de fórmula XLIII puede reaccionar con cloruro de sulfonilo de fórmula $R_4S(O)_2Cl$ o un anhídrido sulfónico de fórmula $(R_4S(O)_2)_2O$ para proporcionar un compuesto de fórmula IIa en la que R_{3a} es $-Z-N(R_8)-S(O)_2-R_4$. Numerosos cloruros de ácido de fórmula $R_4C(O)Cl$, cloruros de sulfonilo de fórmula $R_4S(O)_2Cl$ y anhídridos sulfónicos de fórmula $(R_4S(O)_2)_2O$ están disponibles en el comercio; otros se pueden preparar fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente añadiendo el cloruro de ácido de fórmula $R_4C(O)Cl$, cloruro de sulfonilo de fórmula $R_4S(O)_2Cl$, o anhídrido sulfónico de fórmula $(R_4S(O)_2)_2O$ a una disolución de la [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII en un disolvente adecuado tal como cloroformo, diclorometano, *N,N*-dimetilacetamida (DMA), o 1-metil-2-pirrolidinona. Opcionalmente se puede añadir una base tal como trietilamina, piridina, o *N,N*-diisopropiletilamina, o DMAP catalítico, o una combinación de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o inicialmente a temperatura inferior a la ambiente tal como a 0°C y después calentando a temperatura ambiente.

Los compuestos fórmula IIa donde R_{3a} es $-Z-R_5$ y R_5 es

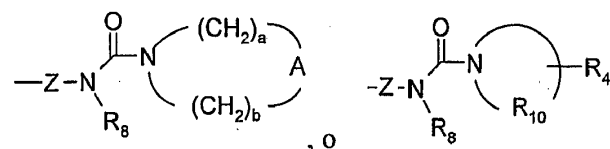


se pueden preparar tratando una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII, en donde R_8 es hidrógeno, con un cloruro de cloroalcanosulfonilo de fórmula $Cl-R_7S(O)_2Cl$ o un cloruro de cloroalcanoilo de fórmula $Cl-R_7C(O)Cl$. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente añadiendo el cloruro de cloroalcanosulfonilo o cloruro de cloroalcanoilo a una disolución de la [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII en un disolvente adecuado tal como cloroformo a temperatura ambiente. La cloroalcanosulfonamida o cloroalcanamida intermedia aislable después se puede tratar con una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o hidruro sódico en un disolvente adecuado tal como DMF para realizar la ciclación.

- 10 Las ureas de fórmula IIa, donde R_{3a} es $-Z-N(R_8)-Q-R_4$, Q es $-C(R_6)-NH-W-$, R_6 es $=O$ y W es un enlace, se pueden preparar haciendo reaccionar una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII con isocianatos de fórmula $R_4N=C=O$. Numerosos isocianatos de fórmula $R_4N=C=O$ están disponibles en el comercio; otros se pueden preparar fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente añadiendo el isocianato de fórmula $R_4N=C=O$ a una disolución de la [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII en un disolvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, o DMA.
- 15 Opcionalmente, se puede añadir una base tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o inicialmente por debajo de la temperatura ambiente tal como $0^\circ C$ y calentando a temperatura ambiente. Alternativamente, un compuesto de fórmula XLIII se puede tratar con un isocianato de fórmula $R_4(CO)N=C=O$, un tioisocianato de fórmula $R_4N=C=S$, un isocianato de sulfonilo de fórmula $R_4S(O)_2N=C=O$, o un cloruro de carbamoilo de fórmula $R_4N-(R_8)-C(O)Cl$,



para proporcionar un compuesto de fórmula IIa, donde R_{3a} es $-Z-N(R_8)-Q-R_4$,



definen como antes.

- 25 Las sulfamidas de fórmula IIa, donde R_{3a} es $-Z-N(R_8)-S(O)_2-N(R_8)-R_4$ se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XLIII con cloruro de sulfurilo para generar un cloruro de sulfamoilo in situ y después haciendo reaccionar el cloruro de sulfamoilo con una amina de fórmula $HN(R_8)R_4$. Alternativamente, las sulfamidas de fórmula IIa se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XLIII con un cloruro de sulfamoilo de fórmula $R_4(R_8)N-S(O)_2Cl$. Muchas aminas de fórmula $HN(R_8)R_4$ y algunos cloruros de sulfamoilo de fórmula $N(R_8)N-S(O)_2Cl$ están disponibles en el comercio; otros se pueden preparar usando métodos sintéticos conocidos.

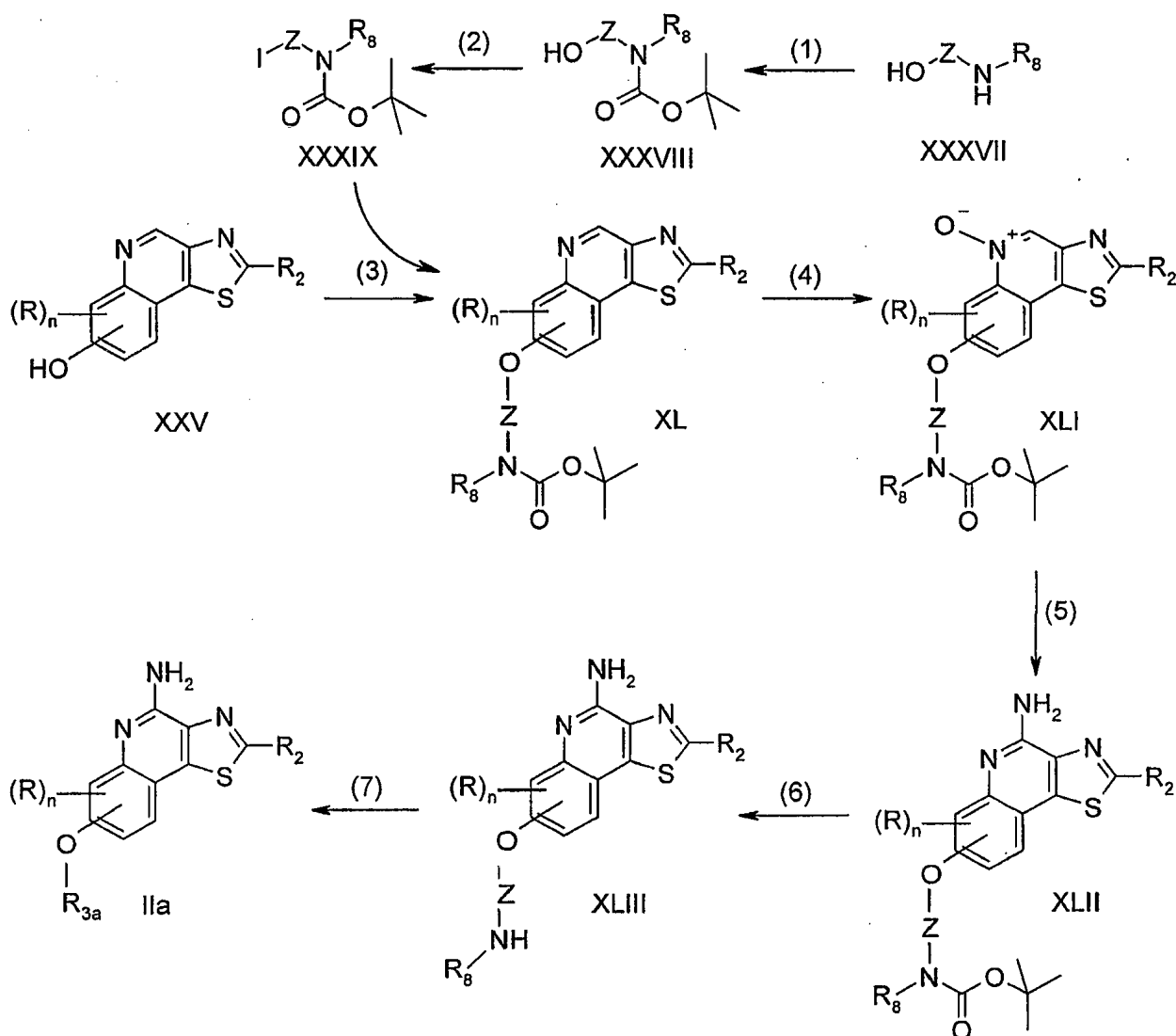
- Los compuestos de fórmula IIa, en donde R_{3a} es $-Z-N(R_8)-R_4$ se pueden preparar por alquilación reductora de la [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII, en donde R_8 es hidrógeno. La alquilación se lleva a cabo de forma conveniente en dos partes (i) añadiendo un aldehído o cetona a una disolución de la [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII o una sal de la misma en un disolvente adecuado tal DMF en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina. En la parte (ii) la reducción se lleva a cabo añadiendo un agente de reducción adecuado tal como el complejo de borano-piridina. Tanto la parte (i) como la parte (ii) se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente. En los compuestos de fórmula XLIII, en donde R_8 es hidrógeno, es conveniente llevar a cabo la alquilación reductora seguida de reacción con un cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, anhídrido sulfónico, isocianato o cloruro de carbamoilo como se ha descrito antes, para proporcionar un compuesto de fórmula IIa, en donde R_{3a} es $-Z-N(R_8)-Q-R_4$, en donde Z, R_4 , R_8 y Q son como se han definido antes.

- Los dímeros de fórmula IIa, en donde R_{3a} es $-Z-[N(R_8)-Q]-X-[V-N(R_8)]-X-O-R_4$, en donde X y R_8 son como se han definido antes, Q se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_6)-$, $-S(O)_2-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$, V se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$ y $-S(O)_2-$ y R_4 es una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina opcionalmente sustituida como se ha definido en R_4 antes, se pueden preparar tratando una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina sustituida con amino de fórmula XLIII o una sal de la misma con un cloruro de diácido, un cloruro de disulfonilo o un diisocianato de acuerdo con las condiciones de reacción descritas antes para las reacciones con cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo e isocianatos. Numerosos cloruros de diácido, cloruros de disulfonilo y diisocianatos están disponibles en el

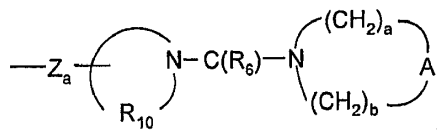
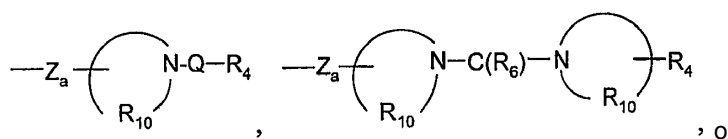
comercio. Estos incluyen, pero no se limitan a compuestos alifáticos tales como cloruro de fumarilo, cloruro de succinilo, cloruro de glutarilo, cloruro de sebacoilo, cloruro de 2,2'-oxidiacetilo, cloruro de 1,4-butanodisulfonilo, 1,4-diisocianatobutano, diisocianato de hexametileno y 1,12-diisocianatododecano; compuestos aromáticos tales como cloruro de 1,2-bencenodisulfonilo, cloruro de 1,3-bencenodisulfonilo, diisocianato de 1,4-fenileno, diisocianato de 1,5-naftaleno, cloruro de ftaloilo y cloruro de isoftaloilo; compuestos cicloalifáticos tales como diciclohexilmetano-4,4'-diisocianato, diisocianato de *trans*-1,4-ciclohexano y 1,3-bis(isocianatometil)ciclohexano; compuestos de heteroarilo tales como cloruro de 2,6-piridinadicarbonilo; y compuestos tales como cloruro de 4,4'-benzoilo, cloruro de 4,4'-metileno-bis(bencenosulfonilo), diisocianato de *m*-xileno, diisocianato de 4,4'-difenilmetano.

Los dímeros de fórmula IIa, en donde R_{3a} es -Z-[N(R₈)-C(O)-N(R₈)]-X-O-R₄, en donde X es como se ha definido antes y R₄ es una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina opcionalmente sustituida como se ha definido en R₄ antes, se pueden preparar tratando una [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amino sustituida con amino de fórmula XLIII o una sal de la misma con carbonildiimidazol en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura elevada tal como 75°C.

Esquema de reacción IV



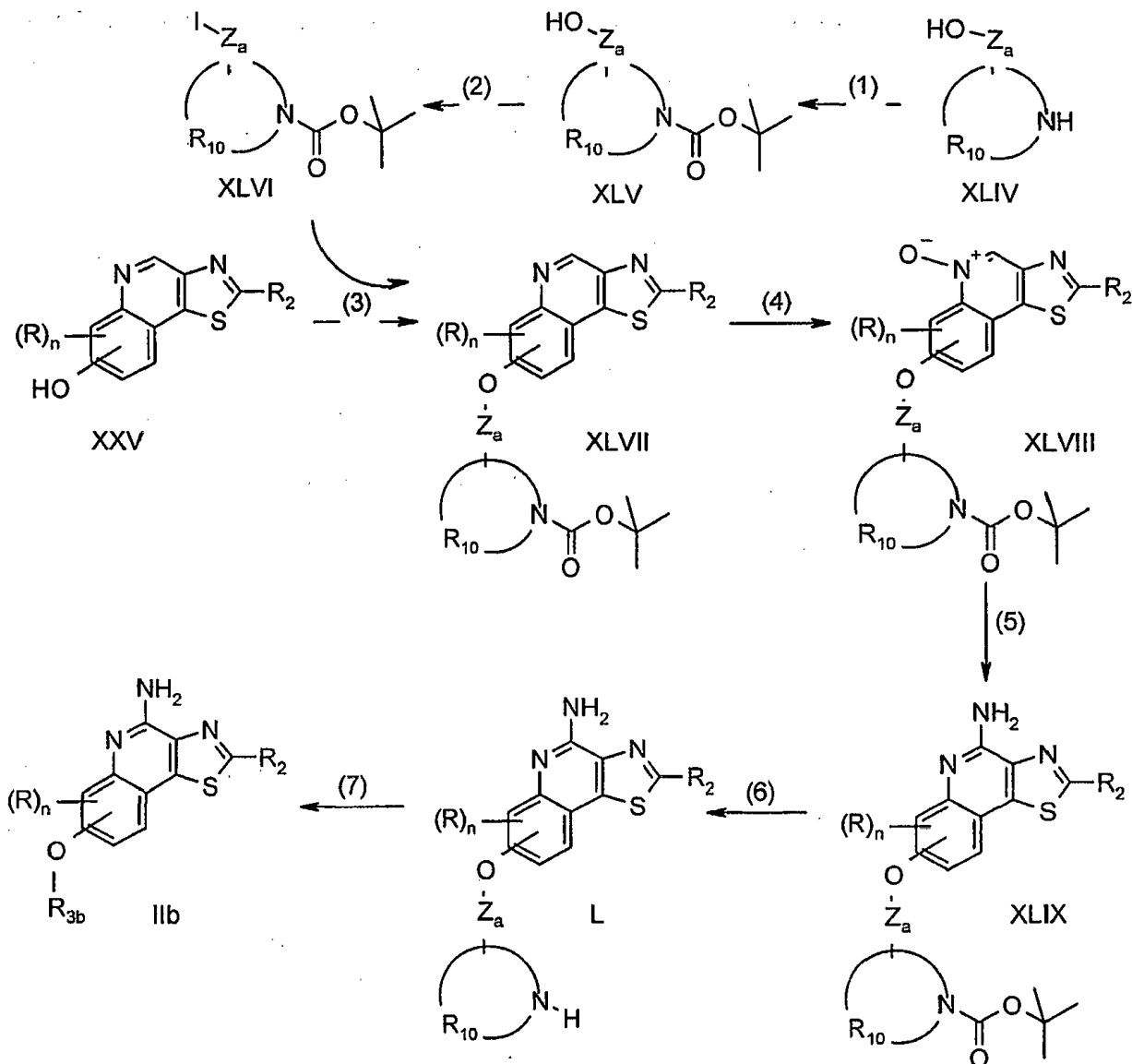
Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción V, donde R, R₂, R₁₀ y n son como se han definido antes; Z_a se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquilenilo y alquinileno en donde el alquileo, alquilenilo y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-; R_{3b} es



, en donde R₄, R₆, R₁₀, A, Q, a y b son como se han definido antes. Las etapas (1) a (7) del esquema de reacción V se pueden llevar a cabo como se describe en las etapas (1) a (7) del esquema de reacción IV para proporcionar compuestos de fórmula IIb, un subgénero de las fórmulas I y II.

- 5 Alternativamente, un compuesto de fórmula XLV puede reaccionar con un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXV en condiciones de reacción de Mitsunobu descritas en la etapa (10) del esquema de reacción I. Por ejemplo, la combinación de un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXV, trifenilfosfina y 4-hidroxi-1-piperdinacarboxilato de *tert*-butilo en THF a 5°C o temperatura ambiente y la adición lentamente azodicarboxilato de diisopropilo proporciona un compuesto de fórmula XLVII en donde Z_a es un enlace y R₁₀ es pentileno.
- 10 La oxidación en la etapa (4) del esquema de reacción V se puede llevar a cabo de acuerdo con las condiciones de reacción descritas en la etapa (7) del esquema de reacción I o calentando una disolución de un compuesto de fórmula XLVII en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo con ácido peracético a una temperatura tal como 50°C y después añadiendo metabisulfito sódico.

Esquema de reacción V



Los compuestos de la invención también se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción VI, en donde R, R₂ y n son como se han definido antes; Z se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquenileno y alquilileno en donde el alquileo, alquenileno y alquilileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-; y R_{3c} es -Z-Het, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄, en donde Het o Het' está unido a Z en un átomo de nitrógeno.

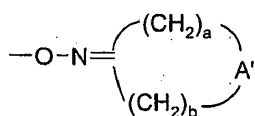
En la etapa (1) del esquema de reacción VI, un [1,3]thiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXIV se trata con un dihaluro de fórmula I-Z-Cl o Br-Z-Cl usando las condiciones de Williamson escritas en la etapa (10) del esquema de reacción I para proporcionar un compuesto sustituido con cloro de fórmula X.

En la etapa (2) del esquema de reacción VI, un compuesto sustituido con cloro de fórmula X se trata con una amina secundaria cíclica para proporcionar un compuesto de fórmula IIc, un subgénero de las fórmulas I y II. Muchas aminas cíclicas secundarias están disponibles en el comercio, tales como pirrolidinas, piperidinas, morfolinas y piperazinas sustituidas y no sustituidas; otras se pueden preparar usando métodos convencionales. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente añadiendo una amina cíclica secundaria a un compuesto de fórmula X en un disolvente adecuado tal como DMF. La reacción se puede llevar a cabo de forma conveniente en presencia de una base tal como carbonato potásico a una temperatura elevada tal como 65°C.

Los compuestos de fórmula IIc también se preparan a partir de [1,3]thiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXV, mostrados en el esquema de reacción II. Un [1,3]thiazolo[4,5-c]quinolinol de fórmula XXV se trata primero con un dihaluro de fórmula I-Z-Cl o Br-Z-Cl de acuerdo con la etapa (1) del esquema de reacción V. El producto después se oxida y amina de acuerdo con los métodos descritos en las etapas (7) y (8) del esquema de reacción I para

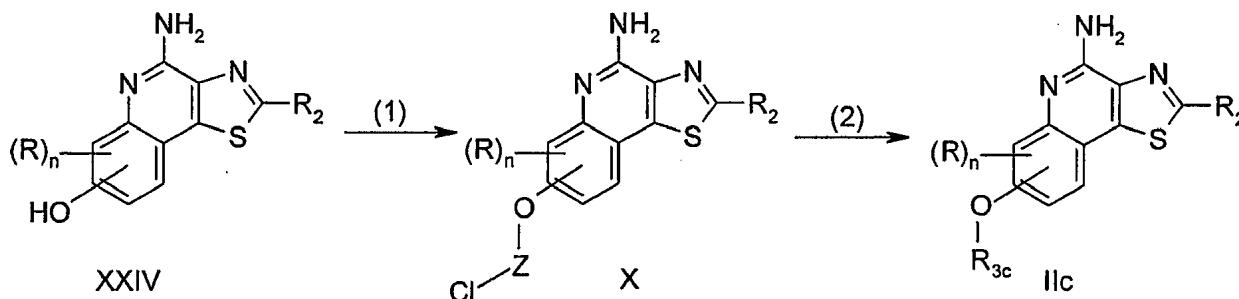
proporcionar un compuesto de fórmula X, que después se trata con una amina cíclica secundaria como se describe en la etapa (2) del esquema de reacción VI para proporcionar un compuesto de fórmula IIc.

Un compuesto de fórmula X también es útil como material de partida para proporcionar una serie de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, un compuesto de fórmula X se puede tratar con una amina secundaria no cíclica o un mercaptano en las condiciones descritas en la etapa (2) antes para proporcionar un compuesto en el que R_{3c} es $-Z-Y-R_4$, en donde R_4 es como se han definido antes e Y es $-N(R_8)-Q-$ o $-S-$, en donde Q es un enlace y R_8 es como se han definido antes. En otro ejemplo, un compuesto de fórmula X se puede tratar en las mismas condiciones con un fenol sustituido para proporcionar un compuesto en donde R_{3c} es $-Z-Y-X-Y-R_4$, en el que el Y unido a Z es $-O-$, X es fenileno y R_4 y el Y unido a R_4 es como se ha definido antes o un compuesto en donde R_{3c} es $-Z-Y-R_4$, en el que Y es $-O-$ y R_4 es fenilo que está opcionalmente sustituido. En otro ejemplo más, un compuesto de fórmula X se puede tratar con *N*-hidroxifalimida en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como DMF a temperatura ambiente. Después el grupo ftalimida se puede eliminar de la hidroxilamina protegida con *N*-ftalimida por tratamiento con hidrazina a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como etanol. La hidroxilamina resultante después se puede tratar con uno de numerosos aldehídos o cetonas disponibles en el comercio en un disolvente adecuado tal como metanol para proporcionar un compuesto de fórmula IIc en donde R_{3c} es $-Z-Y-R_4$ o $-Z-R_5$, donde Y es $-O-N=C(R_4)-$, R_5 es



y R_4 , a, b y A' son como se han definido antes. Alternativamente, la hidroxilamina preparada después de la desprotección con hidrazina se puede tratar con uno de numerosos cloruros de ácido, cloruro de sulfonilo, isocianatos, cloruro de carbamoilo o cloruros de sulfamoilo, usando uno de los métodos descritos en la etapa (7) del esquema de reacción IV para proporcionar un compuesto Formula IIc en donde R_{3c} es $-Z-Y-R_4$ donde Y es $-O-NH-Q-$ y Q y R_4 son como se han definido antes.

Esquema de reacción VI



Los compuestos de la invención también se pueden preparar usando variaciones de las rutas sintéticas mostradas en los esquemas de reacción I a VI, que serán evidentes para el experto en la técnica. Por ejemplo, la ruta sintética mostrada en el esquema de reacción IV para preparar quinolinas que tienen un sustituyente R_{3a} se puede usar para preparar [1,5]naftiridinas que tienen un sustituyente R_{3a} usando un [1,3]tiazolo[4,5-c][1,5]naftiridinol en lugar del [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol. Igualmente, las rutas sintéticas mostradas en los esquemas de reacción V y VII se pueden llevar a cabo usando un [1,3]tiazolo[4,5-c][1,5]naftiridinol en lugar de un [1,3]tiazolo[4,5-c]quinolinol como material de partida. Los compuestos de la invención también se pueden preparar usando las rutas sintéticas descritas en los ejemplos a continuación.

Los profármacos se pueden preparar en una variedad de formas. Por ejemplo, un compuesto en donde R_3 o R_2 es $-X-OH$ (p. ej. hidroalquilo) se puede convertir en un profármaco en donde R_3 o R_2 es, por ejemplo, $-X-O-C(R_6)-R_4$, $-X-O-C(R_6)-O-R_4$, o $-X-O-C(R_6)-N(R_8)-R_4$, en donde X, R_4 , R_6 y R_8 son como se han definido antes, usando métodos conocidos para el experto en la técnica. Además, un compuesto en donde R es hidroxilo se puede convertir también en un éster, un éter, un carbonato o un carbamato. Para cualquiera de los compuestos que contienen un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco sustituyendo el átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como (alcanoiloxi C_{1-6})-metilo, 1-(alcanoiloxi C_{1-6})etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi C_{1-6})etilo, (alcoxi C_{1-6})-carboniloximetilo, *N*-((alcoxi C_{1-6})-carbonil)aminometilo, succinoilo, alcanoilo C_{1-6} , α -aminoalcanoilo C_{1-4} , arilacilo, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O-(alquilo\ C_{1-6}))_2$, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, (alquil C_{1-6})-carbamoilo y α -aminoacilo o α -aminoacilo- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de aminoácidos racémicos, D y L. Para los compuestos que contienen un grupo funcional alcohol, son profármacos particularmente útiles ésteres hechos a partir de ácidos carboxílicos que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, ésteres de ácido benzoico no sustituido o sustituido. Se pueden usar las condiciones de reacción descritas antes en la etapa (7) del esquema de reacción IV.

Los profármacos también se pueden hacer a partir de un compuesto que contiene un grupo amino, por conversión

del grupo amino en un grupo funcional tal como una amida, carbamato, urea, amidina u otro grupo hidrolizable, usando métodos convencionales. Un profármaco de este tipo se puede hacer sustituyendo un átomo de hidrógeno en un grupo amino, en particular el grupo amino de la posición 4, por un grupo tal como -C(O)-R', α -aminoacilo, α -aminoacil- α -aminoacilo, -C(O)-O-R', -C(O)-N(R''')-R', -C(=NY)-R', -CH(OH)-C(O)-OY₁, -CH(O(alquilo C₁₋₄))Y₀, -CH₂Y₂, o -CH(CH₃)Y₂; en donde R' y R''' son cada uno independientemente alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, o bencilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, carboxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, arilo, heteroarilo, aril-(alquilenilo C₁₋₄), heteroaril-(alquilenilo C₁₋₄), halogenoalquilo C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, -O-C(O)-CH₃, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)-NH₂, -NH₂ y -S(O)₂-NH₂, con la condición de que R''' también puede ser hidrógeno; cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de aminoácidos racémicos, D y L; Y₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o bencilo; Y₀ es alquilo C₁₋₆, carboxi-(alquilenilo C₁₋₆), aminoalquilenilo C₁₋₄, mono-*N*-(alquil C₁₋₆)-amino-(alquilenilo C₁₋₄), o di-*N,N*-(alquil C₁₋₆)-amino-(alquilenilo C₁₋₄); y Y₂ es mono-*N*-(alquil C₁₋₆)-amino, di-*N,N*-(alquil C₁₋₆)-amino, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, o 4-(alquil C₁₋₆)-piperazin-1-ilo. Para los compuestos que contienen un grupo funcional amina, son profármacos particularmente útiles las amidas derivadas de ácidos carboxílicos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, amidas derivadas de aminoácidos racémicos, D y L, y carbamatos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, combinando un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V, o VI con un cloroformiato o cloruro de ácido, tal como cloroformiato de etilo o cloruro de acetilo, en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente.

20 Composiciones farmacéuticas y actividad biológica

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal descritos antes, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las expresiones "una cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" significan una cantidad del compuesto o sal suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, tal como inducción de citoquinas, inmunomodulación, actividad antitumoral, y/o actividad antivírica. La cantidad exacta de un compuesto o sal usada en una composición farmacéutica de la invención variará de acuerdo con factores conocidos para los expertos en la técnica, tales como la naturaleza física y química del compuesto o sal, la naturaleza del vehículo y la régimen de administración previsto.

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

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

Se puede usar una variedad de formas farmacéuticas, tales como comprimidos, pastillas, cápsulas, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, pomadas, formulaciones en aerosol, parches transdérmicos, parches transmucosa y similares. Estas formas farmacéuticas se pueden preparar con vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables convencionales usando métodos convencionales, que en general incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo.

Los compuestos o sales de la invención se pueden administrar como el agente terapéutico único en el régimen de tratamiento, o los compuestos o sales descritos en la presente memoria se pueden administrar combinados entre sí o con otros agentes activos, incluyendo modificadores de la respuesta inmunitaria adicionales, antivíricos, antibióticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, oligonucleótidos, etc.

Se ha mostrado que los compuestos o sales de la invención inducen la producción de determinadas citoquinas en experimentos realizados de acuerdo con los ensayos expuestos más adelante. Estos resultados indican que los compuestos o sales son útiles para modular la respuesta inmunitaria en una serie de formas diferentes, haciéndolos útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos.

Las citoquinas cuya producción se puede inducir por la administración de compuestos o sales de la invención incluyen en general interferón- α (IFN- α) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) así como determinadas interleuquinas (IL). Las citoquinas cuya biosíntesis se puede inducir mediante los compuestos o sales de la invención incluyen IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 y IL-12 y una variedad de otras citoquinas. Entre otros efectos, estas y otras citoquinas pueden inhibir la producción de virus y el crecimiento tumoral, haciendo a los compuestos o sales útiles en el tratamiento de enfermedades víricas y enfermedades neoplásicas. Por consiguiente, se describe

un método de inducción de biosíntesis de citoquinas en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal de la invención al animal. El animal al que se administra el compuesto o sal para la inducción de biosíntesis de citoquinas puede tener una enfermedad como se describe más adelante, por ejemplo una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica, y la administración del compuesto o sal pueden proporcionar tratamiento terapéutico. Alternativamente, el compuesto o sal se pueden administrar al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad de modo que la administración del compuesto o sal pueden proporcionar un tratamiento profiláctico.

Además de la capacidad para inducir la producción de citoquinas, los compuestos o sales descritos en la presente memoria pueden afectar a otros aspectos de la respuesta inmunitaria innata. Por ejemplo, se puede estimular la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, un efecto que puede deberse a la inducción de citoquinas. Los compuestos o sales también pueden activar macrófagos, que a su vez estimulan la secreción de óxido nítrico y la producción de citoquinas adicionales. Además, los compuestos o sales pueden producir la proliferación y diferenciación de linfocitos B.

Los compuestos o sales descritos en la presente memoria también pueden tener un efecto en la respuesta inmunitaria adquirida. Por ejemplo, la producción de citoquina IFN- γ por linfocitos T cooperadores de tipo 1 (T_H1) puede ser inducida indirectamente y la producción de citoquinas IL-4, IL-5 y IL-13 por linfocitos T cooperadores de tipo 2 (T_H2) puede ser inhibida tras la administración de los compuestos o sales.

Sea para profilaxis o tratamiento terapéutico de una enfermedad, y sea para afectar a la inmunidad innata o adquirida, el compuesto o sal o composición se puede administrar solo o en combinación con uno o más componentes activos como, por ejemplo, en un adyuvante de vacuna. Cuando se administra con otros componentes, el compuesto o sal o composición y el otro componente o componentes, se pueden administrar por separado; juntos pero de forma independiente tal como en una disolución; o juntos y asociados entre sí tal como (a) unidos covalentemente o (b) asociados de forma no covalente, p. ej., en una suspensión coloidal.

Las afecciones para las que los compuestos o sales o composiciones identificados en la presente invención se pueden usar como tratamientos incluyen, pero no se limitan a:

(a) enfermedades víricas tales como, por ejemplo, enfermedades que resultan de la infección de un adenovirus, virus del herpes (p. ej., HSV-I, HSV-II, CMV, o VZV), a poxvirus (p. ej., un ortopoxvirus como la viruela o vaccinia, o molusco contagioso), un picornavirus (p. ej., rinovirus o enterovirus), un ortomixovirus (p. ej., virus influenza), un paramixovirus (p. ej., virus parainfluenza, virus de las paperas, virus del sarampión y el virus respiratorio sincitial (RSV)), un coronavirus (p. ej., SARS), un papovavirus (p. ej., virus del papiloma, tales como los que causan verrugas genitales, verrugas comunes o verrugas plantares), un hepadnavirus (p. ej., virus de la hepatitis B), un flavivirus (p. ej., virus de la hepatitis C o el virus del dengue), o un retrovirus (p. ej., un lentivirus como el VIH);

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

(c) otras enfermedades infecciosas, tales como clamidia, enfermedades fúngicas, incluyendo pero no limitado a candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica, o enfermedades parasitarias incluyendo, pero no limitado a malaria, neumonía por *Pneumocystis Carinii*, leishmaniasis, criptosporidiosis, toxoplasmosis e infección por tripanosoma;

(d) enfermedades neoplásicas, tales como neoplasias intraepiteliales, displasia cervical, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, sarcoma de Kaposi, melanoma, leucemias incluyendo pero no limitado a leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, el linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de linfocitos B y tricoleucemia y otros tipos de cáncer;

(e) enfermedades atópicas mediadas por T_H2 , tales como dermatitis atópica o eczema;

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

(g) enfermedades asociadas con la reparación de heridas tales como, por ejemplo, inhibición de la formación de queloides y otros tipos de cicatrices (p. ej., potenciación de cicatrización, incluyendo heridas crónicas).

Además, un compuesto o sal identificados en la presente memoria pueden ser útiles como un adyuvante de vacuna junto con cualquier material que aumente la respuesta inmunitaria humoral y/o mediada por células, tal como, por ejemplo, inmunógenos víricos, bacterianos o de parásitos vivos; inmunógenos víricos, derivados de tumor, protozoarios, derivados de organismo, fúngicos o bacterianos inactivados; toxoides; toxinas; autoantígenos; polisacáridos; proteínas; glicoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de ADN; vacunas autólogas; proteínas recombinantes; y similares, para usar en relación con, por ejemplo, BCG, cólera, peste, fiebre tifoidea, hepatitis A,

hepatitis B, hepatitis C, influenza A, influenza B, parainfluenza, poliomielitis, rabia, sarampión, paperas, rubéola, fiebre amarilla, tétanos, difteria, haemophilus influenza tipo b, tuberculosis, vacunas meningocócicas y neumocócicas, adenovirus, VIH, varicela, citomegalovirus, dengue, leucemia felina, gripe aviar, HSV-1 y HSV-2, cólera porcino, la encefalitis japonesa, virus sincitial respiratorio, rotavirus, virus del papiloma, fiebre amarilla y enfermedad de Alzheimer.

5 Los compuestos o sales identificados en la presente memoria pueden ser particularmente útiles en individuos que tienen la función inmunitaria comprometida. Por ejemplo, los compuestos o sales se pueden usar para tratar infecciones oportunistas y tumores que se producen después de la supresión de la inmunidad mediada por células, por ejemplo, en pacientes con trasplantes, pacientes con cáncer y pacientes con VIH.

10 Por lo tanto, una o más de las enfermedades o tipos de enfermedades anteriores, por ejemplo, una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica, se pueden tratar en un animal que lo necesite (que tiene la enfermedad) administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención al animal.

15 Un animal también se puede vacunar administrando una cantidad eficaz de un compuesto o sal descritos en la presente memoria, como un adyuvante de vacuna. En una realización, se proporciona un método de vacunación de un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal descritos en la presente memoria como un adyuvante de vacuna.

20 Una cantidad de un compuesto o sal eficaz para inducir la biosíntesis de citoquinas es una cantidad suficiente para hacer que uno o más tipos de células, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B produzcan una cantidad de una o más citoquinas tales como, por ejemplo, IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 y IL-12 que son aumentadas (inducidas) por encima de un nivel basal de dichas citoquinas. La cantidad exacta variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. En otras realizaciones, la cantidad se espera que sea una dosis, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/m² a aproximadamente 5,0 mg/m², (calculada según el método de Dubois como se ha descrito antes) aunque en algunas realizaciones la inducción o inhibición de biosíntesis de citoquinas se puede realizar administrando un compuesto o sal en una dosis fuera de este intervalo. En algunas de estas realizaciones, el método incluye administrar suficiente compuesto o sal o composición para proporcionar una dosis aproximadamente 0,1 mg/m² a aproximadamente 2,0 mg/m² al sujeto, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,4 mg/m² a aproximadamente 1,2 mg/m².

30 La descripción también proporciona un método de tratamiento de una infección vírica en un animal y un método de tratamiento de una enfermedad neoplásica en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal de la invención al animal. Una cantidad eficaz para tratar o inhibir una infección vírica es una cantidad que producirá una reducción de una o más de las manifestaciones de infección vírica, tal como lesiones víricas, carga vírica, tasa de producción de virus, y mortalidad comparado con animales de control no tratados. La cantidad exacta que es eficaz para dicho tratamiento variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad de un compuesto o sal eficaz para tratar una afección neoplásica es una cantidad que producirá una reducción del tamaño tumoral o del número de focos tumorales. De nuevo, la cantidad exacta variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. En otras realizaciones, se espera que la cantidad sea una dosis, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/m² a aproximadamente 5,0 mg/m², (calculada según el método de Dubois como se ha descrito antes) aunque en algunas realizaciones cualquiera de estos métodos se puede llevar a cabo administrando un compuesto o sal en una dosis fuera de este intervalo. En algunas de estas realizaciones, el método incluye administrar suficiente compuesto o sal o composición para proporcionar una dosis de aproximadamente 0,1 mg/m² a aproximadamente 2,0 mg/m² al sujeto, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,4 mg/m² a aproximadamente 1,2 mg/m².

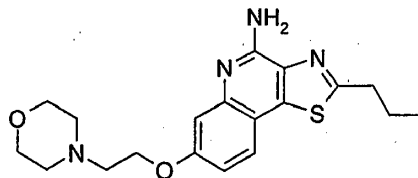
45 Además de las formulaciones y usos descritos específicamente en la presente memoria, se describen otras formulaciones, usos y dispositivos de administración adecuados para los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en las publicaciones internacionales n° WO 03/077944 y WO 02/036592, patente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

Los objetos y ventajas de esta invención se ilustran con más detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

7-(2-Morfolin-4-iletoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina



5 Parte A

Una mezcla de ortoformiato de etilo (92 mililitros (ml), 0,55 moles (mol)) y 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (75,3 gramos (g), 0,522 mol) (ácido de Meldrum) se calentó a 55°C durante 90 min y después se enfrió a 45°C. Se añadió lentamente a la reacción una disolución de 3-benciloxianilina (100,2 g, 0,5029 mol) en metanol (200 ml) a lo largo de un periodo 45 min mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 50°C. La reacción después se calentó a 45°C durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 1°C y el producto se aisló por filtración y se lavó con etanol frío (aproximadamente 400 ml) hasta que el filtrado era incoloro. La 5-[[3-benciloxi]fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (170,65 g) se aisló en forma de un sólido marrón en polvo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 7,49-7,30 (m, 7H), 7,12 (dd, *J* = 8,1, 1,96 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 1,68 (s, 6H).

15 Parte B

Una mezcla de 5-[[3-benciloxi]fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (170,65 g, 0,483 mol) y fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (800 ml) se calentó a 100°C y después se añadió lentamente a un matraz que contenía fluido de transferencia de calor DOWTHERM A (1,3 litros (l), calentado a 210°C) a lo largo de un periodo de 40 min. Durante la adición, la temperatura de reacción no se dejó caer por debajo de 207°C. Después de la adición, la reacción se agitó a 210°C durante 1 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se formó un precipitado, que se aisló por filtración, se lavó secuencialmente con éter dietílico (1,7 litros) y acetona (0,5 litros) y se secó en un horno para proporcionar 76,5 g de 7-benciloxiquinolin-4-ol en forma de un polvo marrón. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,53 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 2,4, 7,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (dd, *J* = 2,5, 7,4 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H).

25 Parte C

Una mezcla de 7-benciloxiquinolin-4-ol (71,47 g, 0,2844 mol) y ácido propiónico (700 ml) se calentó a 125°C con agitación enérgica. Se añadió lentamente ácido nítrico (23,11 ml, 16 molar (M)) a lo largo de un periodo de 30 min mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 121°C y 125°C. Después de la adición, la reacción se agitó a 125°C durante 1 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno durante 1,5 días para proporcionar 69,13 g de 7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol en forma de un polvo grisáceo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,77 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 3,3, 6,3 Hz, 1H), 7,51-7,33 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 2H), 5,25 (s, 2H). Se usó material de un experimento separado en la siguiente etapa.

Parte D

Una mezcla de 7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol (10,67 g, 36,0 milimoles (mmol)) y paladio sobre carbono al 5% (1,05 g) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (110 ml) se hidrogenó en un aparato Parr. La mezcla se filtró a través de un agente de filtro CELITE. El agente de filtro CELITE se lavó con DMF (20 ml). El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con cloruro de hidrógeno gaseoso, dando como resultado la formación de un sólido marrón rojizo. El sólido se aisló por filtración, se lavó con acetona y se secó en un horno con vacío a 60°C para proporcionar 8,17 g de hidrocloreto de 3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ol en forma de un sólido marrón.

Parte E

A una disolución del hidrocloreto de 3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ol bruto (8,03 g, 26,5 mmol) preparado en la parte D y trietilamina (7,40 ml, 53 mmol) en diclorometano a 0°C se añadió gota a gota cloruro de butirilo (2,75 ml, 26,5 mmol). La disolución se agitó a 0°C durante 10 min y después se retiró el baño de enfriamiento. Se formó un sólido que se aisló por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano. El sólido se trituró con agua (75 ml) y se aisló por filtración. El sólido se lavó secuencialmente con agua y éter dietílico y se secó a 60°C en un horno con vacío para proporcionar 8,03 g de *N*-(7-benciloxi-4-hidroxiquinolin-3-il)butiramida, que contenía una pequeña cantidad de hidrocloreto de trietilamina determinada por análisis de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ¹H).

Parte F

En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de la *N*-(7-benciloxi-4-hidroxiquinolin-3-il)butiramida preparada en la parte E (2,97 g, 8,83 mmol), pentasulfuro de fósforo (1,96 g, 4,41 mmol) y piridina se calentó a temperatura de reflujo. La disolución resultante se enfrió y el exceso de pentasulfuro de fósforo se inactivó lentamente con disolución acuosa de carbonato sódico al 10% (10 ml). La mezcla de reacción se repartió entre agua (40 ml) y diclorometano (100 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 M (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo parduzco. El sólido se recrystalizó en heptano (40 ml, filtración en caliente). Los cristales se aislaron por filtración y se lavaron con heptano frío para proporcionar 1,74 g de 7-benciloxi-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido amarillo claro.

10 Parte G

A una disolución de 7-benciloxi-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina (4,89 g, 14,6 mmol) en diclorometano (75 ml) a temperatura ambiente se añadió en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) (5,82 g de 65% de pureza, 21,93 mmol). Después de 1 h de agitación, la mezcla se lavó con disolución acuosa de carbonato sódico al 10% (2 x 50 ml). Los lavados combinados se extrajeron con diclorometano (50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se secaron con alto vacío para dar 4,93 g de 7-benciloxi-5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido amarillo claro.

Parte H

A una disolución naranja claro de 7-benciloxi-5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina (4,93 g, 14,1 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C se añadió isocianato de tricloroacetilo (2,00 ml, 16,9 mmol). La disolución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo, *N*-(7-benciloxi-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-il)-2,2,2-tricloroacetamida, se usó en la siguiente etapa sin más manipulación.

Parte I

A una mezcla agitada de *N*-(7-benciloxi-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-il)-2,2,2-tricloroacetamida (6,96 g, 14,9 mmol) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente se añadió metóxido sódico (11,3 ml de una disolución al 25% en peso en metanol, 52,1 mmol). Después de unos minutos se formó una disolución de la cual precipitó un sólido. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó a vacío. El sólido resultante se suspendió en una cantidad mínima de metanol (50 ml) y se aisló por filtración. El sólido se lavó con metanol para proporcionar 3,93 g de 7-benciloxi-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo claro, p.f. 175-178°C. RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49-7,29 (m, 5H), 7,10 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,84 (sextete, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, *d*₆-DMSO) δ 169,1, 158,9, 152,4, 146,5, 139,4, 137,0, 136,0, 128,4, 127,8, 127,6, 125,7, 113,3, 113,2, 107,8, 69,3, 35,1, 22,8, 13,5; MS (APCI) *m/z* 350,0 (M + H⁺).

35 Parte J

En una atmósfera de nitrógeno, una disolución de bromuro de hidrógeno en ácido acético (50 ml al 30% en peso/peso (p/p)) se añadió a 7-benciloxi-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (3,55 g, 10,2 mmol) y la reacción se calentó a 65°C durante 30 min y después se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió lentamente disolución acuosa de hidróxido sódico (50% p/p) para ajustar la mezcla de reacción a pH 7. Se formó un sólido amarillo claro, que se aisló por filtración y se secó al aire para proporcionar la sal de ácido acético del 4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol.

Parte K

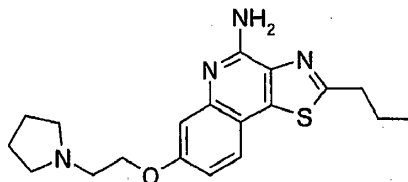
En una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de cesio (6,29 g, 19,3 mmol) a una suspensión del material de la parte J (3,86 mmol) en DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 30 min. Después se añadió hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina (0,90 g, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó a 75°C durante la noche. Después se separó el disolvente a presión reducida a 65°C. El sólido resultante se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido marrón oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (sistema de purificación ultrarrápido de alto rendimiento modular, automático disponible en Biotage, Inc, Charlottesville, Virginia, EE.UU.) (cartucho de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico concentrado (CMA) en cloroformo 80:18:2 del 0 al 30%) para proporcionar 0,48 g de un sólido amarillo claro después de secado con alto vacío. El sólido se recrystalizó en éter de *terc*-butilo y metilo (30 ml, filtración en caliente) y los cristales se lavaron con éter de *terc*-butilo y metilo frío y se secó en un horno con vacío a 60°C para proporcionar 0,32 g de 7-(2-morfolin-4-iletoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de agujas amarillo claro, p.f. 122-125°C. RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ 7,65 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,5, 2,5, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,58 (t, *J* = 4,8, 4H), 3,11 (t, *J* = 7,6, 2H), 2,72 (t, *J* = 5,6, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,84 (sextete, *J* = 7,5, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,5, 3H); RMN ¹³C (125 Hz, *d*₆-DMSO)

δ 169,0, 159,0, 152,3, 146,5, 139,3, 136,0, 125,7, 113,1, 113,0, 107,3, 66,1, 65,4, 57,0, 53,6, 35,1, 22,7, 13,4;

Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_4O_2S$: C, 61,27; H, 6,49; N, 15,04. Encontrado: C, 61,24; H, 6,54; N, 14,94.

Ejemplo 2

2-Propil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina



5

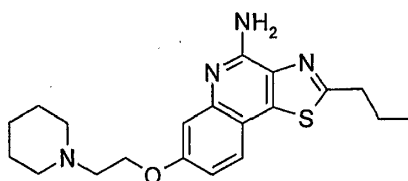
Se usó el método descrito en la parte K del ejemplo 1 para tratar el material de la parte J del ejemplo 1 (5,40 mmol) en DMF (25 ml) con carbonato de cesio (11,00 g, 33,75 mmol) e hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (1,15 g, 6,75 mmol) con la modificación de que la reacción se llevó a cabo a 70°C en lugar de 75°C. Se usaron los métodos de purificación descritos en la parte K del ejemplo 1 para proporcionar 0,33 g de 2-propil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de agujas amarillo claro, p.f. 124-127°C. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,17 (d, $J = 2,2$, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,9$, 2,5, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 5,7$, 2H), 3,09 (t, $J = 7,6$, 2H), 2,95 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,63 (m, 4H), 1,93 (sextete, $J = 7,5$, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,07 (t, $J = 7,2$, 3H); RMN ^{13}C (125 Hz, $CDCl_3$) δ 169,7, 159,8, 151,8, 146,2, 140,7, 136,4, 125,6, 115,0, 114,3, 107,5, 67,2, 55,1, 54,7, 36,0, 23,5, 23,2, 13,7;

10

15 Análisis calculado para $C_{19}H_{24}N_4OS$: C, 64,02; H, 6,79; N, 15,72. Encontrado: C, 63,85; H, 6,65; N, 15,64.

Ejemplo 3

7-(2-Piperidin-1-iletoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina



20

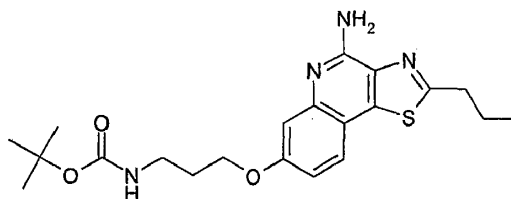
Se usó el método descrito en la parte K del ejemplo 1 para tratar el material de la parte J del ejemplo 1 (5,67 mmol) en DMF (25 ml) con carbonato de cesio (9,24 g, 28,4 mmol) e hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)piperidina (1,30 g, 7,09 mmol) con la modificación de que la reacción se llevó a cabo a 70°C en lugar de 75°C. Se usaron los métodos de purificación descritos en la parte K del ejemplo 1, con la modificación de que la purificación cromatográfica se llevó a cabo eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 35%, para proporcionar 0,41 g de 7-(2-piperidin-1-iletoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de agujas amarillo claro, p.f. 141-143°C. RMN 1H (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,65 (d, $J = 8,9$, 1H), 7,03 (d, $J = 2,5$, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,9$, 2,2, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,14 (t, $J = 6,0$, 2H), 3,10 (t, $J = 7,5$, 2H), 2,67 (t, $J = 6,0$, 2H), 2,43 (m, 4H), 1,84 (sextete, $J = 7,5$, 2H), 1,49 (quin, $J = 4,6$, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,6$, 3H); RMN ^{13}C (125 Hz, d_6 -DMSO) δ 169,0, 159,1, 152,4, 146,5, 139,4, 136,0, 125,7, 113,1, 113,0, 107,3, 65,7, 57,3, 54,4, 35,1, 25,6, 23,9, 22,7, 13,4;

25

Análisis calculado para $C_{20}H_{26}N_4OS$: C, 64,83; H, 7,07; N, 15,12. Encontrado: C, 64,52; H, 7,37; N, 14,80.

Ejemplo 4

3-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo



Parte A

Una disolución de 3-amino-1-propanol (14,88 g, 0,1981 mol) en diclorometano (130 ml) se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (46,70 g, 0,2140 mol) en diclorometano (100 ml) a lo largo de un periodo de 45 min. Tras completar la adición, la disolución resultante se lavó

35

secuencialmente con disolución acuosa de carbonato sódico (2 x 100 ml, 2 M), ácido acético (2 x 50 ml, al 5% p/p) y salmuera (75 ml); se secó sobre sulfato magnésico; se filtró; y se concentró a presión reducida para proporcionar 39,02 g de 3-hidroxiopropilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro que contenía alto de *terc*-butanol.

Parte B

5 Una mezcla de 3-hidroxiopropilcarbamato de *terc*-butilo (19,36 g, 110,5 mmol), trifenilfosfina (34,76 g, 132,6 mmol), imidazol (10,53 g, 154,7 mmol), éter dietílico (500 ml) y acetonitrilo (150 ml) se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió yodo (36,45 g, 143,6 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. Se formó un precipitado, el cual se separó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico. El filtrado se lavó secuencialmente con agua (2 x 500 ml), disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (2 x 250 ml), agua (250 ml) y salmuera (250 ml); se secó sobre sulfato magnésico; se filtró; y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla de un aceite amarillo y un sólido blanco. La mezcla se diluyó con heptano (50 ml) y se filtró para separar el sólido, el cual se lavó con heptano (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite que se diluyó con heptano (50 ml) y se filtró para separar un sólido, que se lavó con heptano (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 22,60 g de 3-yodopropilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite amarillo que contenía aproximadamente 9% en moles de óxido de trifenilfosfina determinado por RMN ¹H.

Parte C

20 A la 7-benciloxi-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina (preparada como se describe en la parte F del ejemplo 1, 4,52 g, 13,5 mmol) se añadió bromuro de hidrógeno (40 ml de una disolución al 45% en peso en ácido acético). La disolución resultante se calentó a 65°C durante 1,5 h y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente disolución acuosa de hidróxido sódico (disolución al 50% p/p) para ajustar la disolución a pH 7 y se formó un sólido amarillo claro. El sólido se aisló por filtración, se secó y después se suspendió en etanol hirviendo (25 ml) durante 5 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se aisló por filtración un sólido marrón. El sólido se lavó con etanol frío y se secó en un horno con vacío para dar 2,69 g de 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol. Se usó material separado de otro experimento en la siguiente etapa.

Parte D

30 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de cesio (10,13 g, 31,07 mmol) a una suspensión de 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (5,06 g, 20,7 mmol) en DMF (110 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C. Se añadió gota a gota una disolución de 3-iodopropilcarbamato de *terc*-butilo (7,08 g, 24,8 mmol) en DMF (20 ml) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante la noche. Después se separó el disolvente a presión reducida a 65°C. El sólido resultante se repartió entre diclorometano (250 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml); se secó sobre sulfato magnésico; se filtró; y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con metanol en cloroformo de 0 a 4%) para proporcionar 5,36 g de 3-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido amarillo claro.

Parte E

40 Se usó el método descrito en la parte G del ejemplo 1 para tratar el 3-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo (1,20 g, 2,99 mmol) con mCPBA (1,19 g de material 65% puro, 4,49 mmol) en diclorometano (20 ml) con la modificación de que la reacción se agitó durante la noche. Se obtuvo el 3-[(5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo (1,08 g) en forma de un sólido amarillo claro.

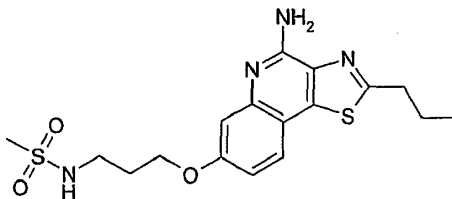
Parte F

45 Una disolución de 3-[(5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo (1,08 g, 2,59 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) se calentó en un tubo sellado a 65°C y después se añadieron hidróxido amónico (5 ml de disolución al 30%) y cloruro de p-toluenosulfonilo (0,49 g, 2,8 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 24 h y después se diluyó con diclorometano (50 ml). La mezcla resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato sódico (2 x 50 ml, 2 M) y los lavados combinados se extrajeron con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido marrón claro resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 18%) para proporcionar 0,72 g de un sólido amarillo claro después de secar con alto vacío. El sólido se recrystalizó en éter de *terc*-butilo y metilo (40 ml, filtración en caliente) y los cristales se lavaron con éter de *terc*-butilo y metilo frío y se secaron en un horno con vacío a 40°C durante la noche para proporcionar el 3-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo en forma de agujas blanquecinas, p.f. 146-149°C. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,66 (d, J = 8,8, 1H), 7,01 (d, J = 2,5, 1H), 6,90 (t, J = 2,5, 1H), 6,88 (dd, J = 9,0, 2,5, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,05 (t, J = 6,3, 2H), 3,11 (t, J = 7,2, 2H), 3,08 (t, J = 3,4, 2H), 1,90-1,78 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,5, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 169,0, 159,2, 155,6, 152,3, 146,5, 139,4, 136,0, 126,6, 125,6, 113,1, 113,0, 107,2, 79,1, 77,5, 65,3, 36,9, 35,1, 29,2, 28,2, 22,8, 13,4;

Análisis calculado para $C_{21}H_{28}N_4O_3S$: C, 60,55; H, 6,78; N, 13,45. Encontrado: C, 60,64; H, 6,82; N, 13,57.

Ejemplo 5

N-{3-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propil}metanosulfonamida



5 Parte A

Una disolución de cloruro de hidrógeno en etanol (2 ml, 4,25 M) se añadió a una suspensión de 3-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propilcarbamato de *tert*-butilo (0,69 g, 1,66 mmol) en etanol (15 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante 30 min, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida y se añadió diclorometano (100 ml). La disolución resultante se lavó con agua (100 ml). La fracción acuosa se hizo básica con la adición de hidróxido amónico y la disolución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,58 g de 7-(3-aminopropoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina que contiene algunas impurezas.

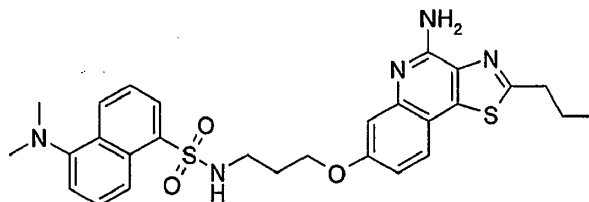
Parte B

En una atmósfera de nitrógeno, una suspensión del material de la parte A y trietilamina (0,51 ml, 3,7 mmol) en diclorometano (25 ml) se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,8 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Un análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) indicaba que quedaba material de partida. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se suspendió en cloroformo (80 ml) con trietilamina (5 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. La reacción se siguió por HPLC y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,84 ml, 11 mmol) adicional a lo largo de 4 días. La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo (50 ml) y agua (100 ml). La fracción orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido amarillo claro resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 25%) y el producto purificado se secó en un horno con vacío a 60°C durante la noche para proporcionar 0,17 g de N-{3-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propil}metanosulfonamida en forma de agujas blanquecinas, p.f. 168-171°C. RMN 1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7,66 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,08 (t, $J = 5,9$, 1H), 7,04 (d, $J = 2,5$, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,8$, 2,5, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,12 (t, $J = 6,2$, 2H), 3,17-3,08 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 1,93 (sextete, $J = 6,6$, 2H), 1,84 (sextete, $J = 7,2$, 2H), 1,00 (t, $J = 7,5$, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, d_6 -DMSO) δ 169,0, 159,1, 152,3, 146,5, 139,3, 135,9, 125,6, 113,1, 107,3, 64,9, 39,4, 39,2, 35,0, 29,2, 22,7, 13,4;

Análisis calculado para $C_{17}H_{22}N_4O_3S_2$: C, 51,76; H, 5,62; N, 14,20. Encontrado: C, 51,53; H, 5,37; N, 14,10.

Ejemplo 6

N-{3-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propil}-5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamida

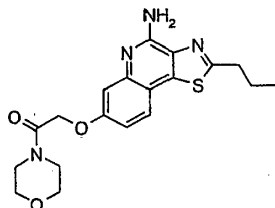


Se añadieron piridina (5 ml) y 4-dimetilaminopiridina (100 mg) a 7-(3-aminopropoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,93 g, 2,9 mmol, preparada de acuerdo con el método descrito en la parte A del ejemplo 5) en diclorometano (40 ml). Se añadió secuencialmente cloruro de 5-dimetilamino-1-naftaleno-sulfonilo (0,95 g, 3,5 mmol, cloruro de dansilo) a la mezcla y la disolución amarilla resultante se agitó durante la noche en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Un análisis por HPLC indicaba la presencia de material de partida, y se añadió cloruro de dansilo (240 mg) adicional. La reacción se agitó durante 2 h y después se mezcló con agua (100 ml). La fracción acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido amarillo claro resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de

silice, eluyendo con CMA en cloroformo de 0 a 20%) y el producto purificado se secó con alto vacío para proporcionar 1,17 g de *N*-{3-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-7-il)oxi]propil}-5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonamida en forma de un sólido amarillo claro, p.f. 143-146°C. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,41 (d, *J* = 8,5, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,8, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,2, 1,3, 1 H), 7,98 (t, *J* = 6,0, 1 H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 6,9, 1 H), 6,88 (d, *J* = 2,6, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,71 (dd, *J* = 8,8, 2,5, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,0, 2H), 3,11 (t, *J* = 7,6, 2H), 2,98 (q, *J* = 6,7, 2H), 2,77 (s, 6H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,00 (t, *J* = 7,5, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 168,9, 158,9, 152,3, 151,3, 146,4, 139,3, 135,9, 135,8, 129,4, 129,0, 128,3, 127,7, 125,5, 123,4, 118,9, 115,0, 113,0, 112,9, 107,2, 64,6, 44,9, 39,3, 35,0, 28,9, 22,7, 13,4.

Ejemplo 7

10 7-(2-Morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

15 Una disolución de bromuro de bromoacetilo (3,0 ml, 0,034 mol) en diclorometano (240 ml) se enfrió a -25°C. Se añadió lentamente una disolución de morfolina (9,0 ml, 0,10 mol) en diclorometano (20 ml) a lo largo de un periodo de 1 h. Después de completar la adición, la reacción se agitó a -25°C durante 15 min y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano y la disolución resultante se lavó con agua, cloruro de hidrógeno acuoso 1 N y salmuera; se secó sobre sulfato magnésico; se filtró; y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(bromoacetil)morfolina en forma de un aceite incoloro.

Parte B

20 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de cesio (4,44 g, 13,6 mmol) a una suspensión de 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (2,22 g, 9,09 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 15 min. Se añadió gota a gota una disolución de 4-(bromoacetil)morfolina (2,26 g, 10,9 mmol) en DMF (10 ml) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 2,25 h. Después el disolvente se separó a presión reducida a 75°C. El sólido resultante se repartió entre diclorometano (250 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 20%) y el producto purificado se secó con alto vacío para proporcionar 2,84 g de 7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido amarillo claro. Una parte del producto (0,37 g) se recrystalizó en éter de *terc*-butilo y metilo (40 ml) y los cristales se lavaron con éter de *terc*-butilo y metilo frío y se secaron en un horno con vacío a 40°C durante la noche para proporcionar los siguientes datos analíticos, p.f. 133-136°C.

Análisis calculado para C₁₉H₂₁N₃O₃S: C, 61,44; H, 5,70; N, 11,31. Encontrado: C, 61,26; H, 5,74; N, 11,25.

Parte C

35 Se usó el método descrito en la parte G del ejemplo 1 para tratar la 7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolina (2,45 g, 6,60 mmol) con mCPBA (2,28 g de material 65% puro, 8,57 mmol) en diclorometano (50 ml) para proporcionar 2,58 g de 7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido amarillo claro.

Parte D

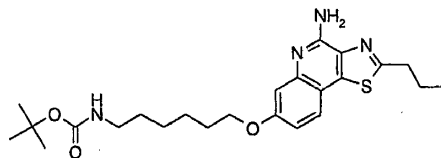
40 Se usó el método descrito en la parte F del ejemplo 4 para tratar la 7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolina (2,58 g, 6,66 mmol) con hidróxido amónico (15 ml al 30%) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,26 g, 7,33 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 ml). La reacción se completó en 4 h. El sólido marrón claro resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 5% seguido de CMA en cloroformo al 25%) para proporcionar 1,88 g de un sólido amarillo claro después de secar con alto vacío. El sólido se recrystalizó en 2-propanol (175 ml) y los cristales se lavaron con 2-propanol frío y se secaron en un horno con vacío a 60°C durante la noche para proporcionar 1,54 g de 7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas blancas, p.f. 200-203°C. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,68 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,8, 2,5, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,61-3,47 (m, 8H), 3,11 (t, *J* = 7,8, 2H), 1,84 (sextete, *J* = 7,2, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,5, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 169,1, 165,9, 158,5, 152,4, 146,3, 139,3, 136,0, 125,6, 113,3, 113,0, 107,7, 66,05, 65,9, 44,8, 41,6, 35,1, 22,7, 13,4;

50

Análisis calculado para C₁₉H₂₂N₄O₃S: C, 59,05; H, 5,74; N, 14,50. Encontrado: C, 59,08; H, 5,53; N, 14,20.

Ejemplo 8

6-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]hexilcarbamato de *tert*-butilo



5 Parte A

Se usaron los métodos descritos en las partes A y B del ejemplo 4 para tratar el 6-amino-1-hexanol (10,0 g, 85,3 mmol) con dicarbonato de di-*tert*-butilo (20,1 g, 92,2 mmol) y tratar el producto resultante con trifenilfosfina (26,14 g, 99,7 mmol), imidazol (7,92 g, 116,3 mmol) y yodo (27,41 g, 108,0 mmol). El aceite amarillo claro resultante (19,36 g) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con diclorometano) para proporcionar 13,53 g de 6-iodohexilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite amarillo claro.

Parte B

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de cesio (2,58 g, 7,92 mmol) a una suspensión de 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (1,29 g, 5,28 mmol) en DMF (25 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C. Se añadió gota a gota una disolución de 6-iodohexilcarbamato de *tert*-butilo (1,90 g, 5,81 mmol) en DMF (10 ml) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 5,5 h. Después el disolvente se separó a presión reducida a 65°C. El sólido resultante se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml); se secó sobre sulfato magnésico; se filtró; y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 6%) y el producto purificado se secó con alto vacío para proporcionar 1,79 g de 6-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]hexilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido amarillo claro.

Parte C

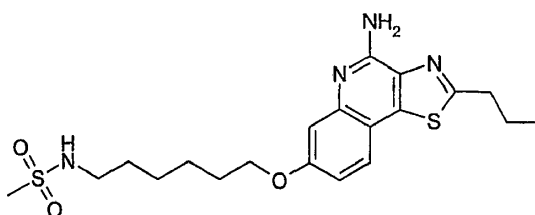
Se usó el método descrito en la parte G del ejemplo 1 para tratar el 6-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]hexilcarbamato de *tert*-butilo (1,80 g, 4,06 mmol) con mCPBA (1,62 g de material puro al 65%, 6,09 mmol) en diclorometano (30 ml) con la modificación de que la reacción se agitó durante 2,5 h. El 6-[(5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]hexilcarbamato de *tert*-butilo (1,79 g) se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro.

Parte D

Se usó el método descrito en la parte F del ejemplo 4 para tratar el 6-[(5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]hexilcarbamato de *tert*-butilo (1,79 g, 3,90 mmol) con hidróxido amónico (8 ml al 30%) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,74 g, 4,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (40 ml). La reacción se agitó durante 1 h a 65°C, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se usaron los métodos de purificación descritos en la parte F del ejemplo 4, con la modificación de que la purificación cromatográfica se llevó a cabo eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 15%, para proporcionar 1,06 g de 6-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]hexilcarbamato de *tert*-butilo en forma de agujas blanquecinas, p.f. 136-139°C. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,64 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,0, 2,5, 1H), 6,77 (m, 3H), 4,03 (t, *J* = 6,6, 2H), 3,11 (t, *J* = 7,5, 2H), 2,90 (q, *J* = 6,6, 2H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,39-1,30 (m, 15H), 1,00 (t, *J* = 7,1, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 168,9, 159,3, 155,5, 152,3, 146,5, 139,4, 135,9, 125,6, 113,1, 113,0, 107,2, 77,2, 67,4, 35,1, 29,4, 28,6, 28,2, 26,0, 25,2, 22,8, 13,4; Análisis calculado para C₂₄H₃₄N₄O₃S: C, 62,85; H, 7,47; N, 12,22. Encontrado: C, 62,80; H, 7,36; N, 12,18.

Ejemplo 9

N-{6-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]hexil}metanosulfonamida



Parte A

Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en etanol (3 ml, 4,25 M) a una suspensión de 6-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]hexilcarbamato de *terc*-butilo (0,93 g, 2,0 mmol) en etanol (20 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (30 ml). La fracción acuosa se hizo básica por adición de hidróxido amónico y la disolución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,73 g de 7-[(6-aminohexil)oxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina.

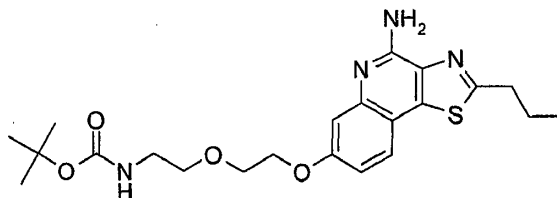
10 Parte B

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,35 ml, 4,1 mmol) a una suspensión de 7-[(6-aminohexil)oxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,73 g, 2,0 mmol) y trietilamina (5 ml, 36 mmol) en cloroformo (50 ml) y la reacción se agitó durante la noche. Se siguió el procedimiento de tratamiento descrito en la parte B del ejemplo 5. El sólido amarillo claro resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 20%) para proporcionar 0,47 g de un sólido amarillo claro después de secado con alto vacío. El sólido se recristalizó en tolueno (25 ml) y los cristales se lavaron con tolueno frío y se secaron en un horno con vacío a 60°C durante la noche para proporcionar 0,32 g de *N*-{6-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]hexil}metanosulfonamida en forma de agujas blanquecinas, p.f. 138-134°C. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,64 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,5, 1 H), 6,92 (t, *J* = 5,9, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,8, 2,5, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,4, 2H), 3,10 (t, *J* = 7,5, 2H), 2,92 (q, *J* = 6,6, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 4H) 1,53-1,33 (m, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,5, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 168,9, 159,3, 152,3, 146,5, 139,4, 135,9, 125,6, 113,1, 113,0, 107,2, 67,4, 42,4, 39,2, 35,1, 29,3, 28,5, 25,9, 25,2, 22,7, 13,4;

Análisis calculado para C₂₀H₂₈N₄O₃S₂: C, 55,02; H, 6,46; N, 12,83. Encontrado: C, 55,20; H, 6,80; N, 12,68.

25 Ejemplo 10

2-{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo



Parte A

Una disolución de 2-(2-aminoetoxi)etanol (15,0 g, 143 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (90 ml) se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico (72 ml, 2 M) a lo largo de un periodo de 20 min. Después se añadió una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (31,1 g, 143 mmol) en THF (90 ml) a lo largo de un periodo de 20 min. La reacción se agitó durante 1 h a 0°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El THF se separó a presión reducida y la mezcla acuosa resultante se ajustó a pH 3 por adición de ácido sulfúrico 1 M. La mezcla ácida se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 27,1 g de 2-(2-hidroxi)etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro. Una parte del aceite (10,0 g, 48,7 mmol) se trató con trifenilfosfina (15,33 g, 58,45 mmol), imidazol (4,64 g, 68,2 mmol) y yodo (16,01 g, 63,3 mmol) de acuerdo con el método descrito en la parte B del ejemplo 4, con la modificación de que se usó diclorometano (325 ml) en lugar de éter dietílico y acetonitrilo, para proporcionar 7,82 g de 2-(2-yodo)etilcarbamato de *terc*-butilo que contenía una pequeña cantidad de óxido de trifenilfosfina.

Parte B

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de cesio (1,50 g, 4,61 mmol) a una suspensión de 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (0,75 g, 3,1 mmol) en DMF (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de 2-(2-iodo)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,93 g, 6,14 mmol) en DMF (5 ml) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3,75 h. Después el disolvente se separó a presión reducida a 65°C. El sólido resultante se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico; se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido marrón oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 8%) y el producto purificado se secó con alto vacío para proporcionar 1,31 g de 2-{2-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-

il)oxi]etoxi]etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido amarillo claro.

Parte C

5 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones mCPBA (1,20 g, 4,30 mmol, al 65% puro) a una disolución de 2-{2-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etoxi]etilcarbamato de *terc*-butilo (1,25 g, 2,90 mmol) en diclorometano (75 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 h, se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con disolución acuosa de carbonato sódico al 10% (2 x 50 ml). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (50 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se secaron con alto vacío para dar 1,23 g de 2-{2-[(5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etoxi]etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido amarillo claro.

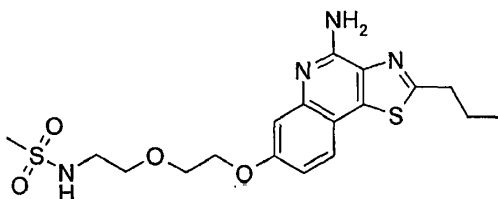
10 Parte D

Se usó el método descrito en la parte F del ejemplo 4 para tratar el 2-{2-[(5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etoxi]etilcarbamato de *terc*-butilo (1,23 g, 2,75 mmol) con hidróxido amónico (5 ml al 30%) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,58 g, 3,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) con las modificaciones de que la reacción se dejó avanzar durante 16 h y se usó cloroformo en lugar de diclorometano en el procedimiento de tratamiento. Se usaron los métodos de purificación descritos en la parte F del ejemplo 4, con la modificación de que la purificación cromatográfica se llevó a cabo eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 20%, para proporcionar 0,583 g de 2-{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etoxi]etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de agujas amarillo claro, p.f. 111-113°C. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,66 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,8, 2,5, 2H), 6,79 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 4,3, 2H), 3,76 (t, *J* = 4,7, 2H), 3,46 (t, *J* = 5,9, 2H), 3,09 (m, 4H), 1,84 (sextete, *J* = 7,5, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,00 (t, *J* = 7,5, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 169,1, 159,0, 155,6, 152,4, 146,5, 139,4, 136,0, 125,7, 113,1, 107,2, 77,6, 69,3, 68,6, 67,1, 35,1, 28,2, 22,8, 13,4;

Análisis calculado para C₂₂H₃₀N₄O₄S: C, 59,17; H, 6,77; N, 12,55. Encontrado: C, 58,88; H, 6,87; N, 12,64.

Ejemplo 11

N-(2-{2-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etoxi]etil)metanosulfonamida



25

Parte A

Se usó el método descrito en la parte A del ejemplo 9 para tratar el 2-{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etoxi]etilcarbamato de *terc*-butilo (0,74 g, 1,7 mmol) en etanol (20 ml) con cloruro de hidrógeno (3 ml de una disolución 4,25 M en etanol) para proporcionar 0,63 g de 7-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo claro.

30

Parte B

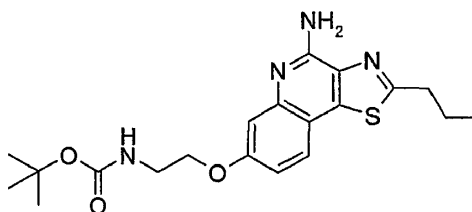
Se usó el método descrito en la parte B del ejemplo 9 para tratar la 7-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,63 g, 1,8 mmol) en cloroformo (40 ml) con trietilamina (2,5 ml, 18 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,300 ml, 3,64 mmol); la reacción se completó en 3,5 h. Se usaron los métodos de purificación descritos en la parte B del ejemplo 9, con la modificación de que la purificación cromatográfica se llevó a cabo eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 30%, para proporcionar 0,40 g de *N*-(2-{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etoxi]etil)metanosulfonamida en forma de agujas blanquecinas, p.f. 134-137°C. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,66 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,07 (t, *J* = 5,6, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,7, 2,5, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,19 (t, *J* = 4,3, 2H), 3,79 (t, *J* = 4,7, 2H), 3,55 (t, *J* = 5,9, 2H), 3,16-3,08 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 1,84 (sextete, *J* = 7,5, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,5, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 169,0, 159,0, 152,4, 146,5, 139,3, 136,0, 125,7, 113,1, 113,0, 107,2, 69,8, 68,7, 67,1, 42,3, 39,7, 35,1, 22,8, 13,4;

35

40

Análisis calculado para C₁₈H₂₄N₄O₄S₂: C, 50,92; H, 5,70; N, 13,20. Encontrado: C, 51,20; H, 5,48; N, 13,14.

Ejemplo 12

2-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo

Parte A

- 5 Se usaron los métodos descritos en las partes A y B del ejemplo 4 para tratar el 2-amino-1-etanol con dicarbonato de di-*terc*-butilo y tratar el producto resultante (10,0 g, 62,0 mmol) con trifenilfosfina (19,52 g, 74,5 mmol), imidazol (5,91 g, 86,9 mmol) y yodo (20,47 g, 80,65 mmol), con la modificación de que se usó diclorometano (400 ml) en la segunda etapa en lugar de éter dietílico y acetonitrilo. El producto, 2-yodoetilcarbamato de *terc*-butilo (8,41 g) se obtuvo en forma de un aceite amarillo claro.

10 Parte B

- Se usó el método descrito en la parte B del ejemplo 10 para tratar el 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (2,94 g, 12,0 mmol) en DMF (40 ml) con carbonato de cesio (5,88 g, 18,0 mmol) y una disolución de 2-iodoetilcarbamato de *terc*-butilo (4,89 g, 18,0 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se completó en 3,25 h. Se usaron los métodos de purificación descritos en la parte B del ejemplo 10, con la modificación de que la purificación cromatográfica se llevó a cabo eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 4%, para proporcionar 3,85 g de 2-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido amarillo claro.

Parte C

- 20 Se usó el método descrito en la parte C del ejemplo 10 para tratar el 2-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo (3,85 g, 9,94 mmol) con mCPBA (2,57 g de material puro al 65%, 14,9 mmol) en diclorometano para proporcionar 4,01 g de 2-[(5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido naranja claro.

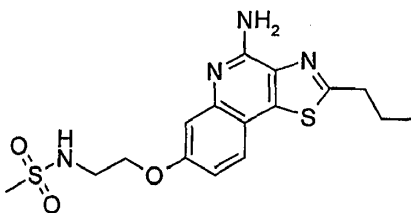
Parte D

- 25 Se usó el método descrito en la parte F del ejemplo 4 para tratar el 2-[(5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo (4,01 g, 9,94 mmol) con hidróxido amónico (17 ml al 30%) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,08 g, 10,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (85 ml). La reacción se completó en 4,5 h. Se usaron los métodos de purificación descritos en la parte F del ejemplo 4 para proporcionar 2,84 g de 2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de agujas amarillo claro, p.f. 136-139°C. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7,66 (d, J = 8,5, 1H), 7,02 (d, J = 2,5, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 8,8, 2,5, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,04 (t, J = 5,8, 2H), 3,33 (q, J = 5,7, 2H), 3,11 (t, J = 7,6, 2H), 1,84 (sextete, J = 7,5, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,2, 3H); RMN ¹³C (125 Hz, d₆-DMSO) δ 169,0, 159,0, 155,6, 152,4, 146,5, 139,3, 136,0, 125,7, 131,1, 113,0, 107,3, 77,7, 66,4, 35,1, 28,2, 22,7, 13,4;

Análisis calculado para C₂₀H₂₆N₄O₃S: C, 59,68; H, 6,51; N, 13,92. Encontrado: C, 59,59; H, 6,18; N, 13,88.

Ejemplo 13

N-{2-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etil}metanosulfonamida



35

Parte A

- 40 Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en etanol (15 ml, 2,2 M) a una suspensión de 2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo (2,57 g, 6,38 mmol) en etanol (60 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante la noche. Empezó a formarse un precipitado después de aproximadamente 10 min. El disolvente se separó a presión reducida y el sólido resultante se suspendió en etanol (25 ml), se aisló por filtración,

se lavó con etanol y se secó en un horno con vacío a 60°C para proporcionar 2,06 g de hidrocloreto de 7-(2-aminoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo claro.

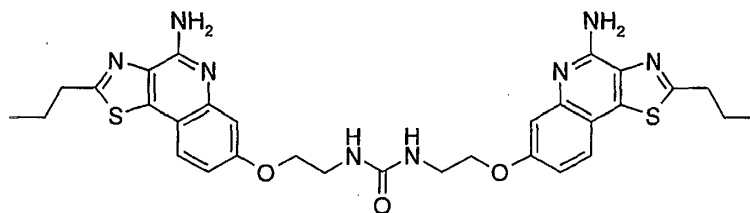
Parte B

5 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,20 ml, 2,5 mmol) a una disolución de 7-(2-aminoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina hidrocloreto (0,64 g, 1,9 mmol) y trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol) en cloroformo (40 ml) y la reacción se agitó durante 1,25 h. Se siguió el procedimiento de tratamiento descrito en la parte B del ejemplo 5. El sólido amarillo claro resultante se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 25%) para proporcionar 0,73 g de un sólido blanquecino después de secado con alto vacío. El sólido se recrystalizó en acetato de propilo (35 ml, filtración en caliente) y los cristales se lavaron con acetato de propilo frío y se secaron en un horno con vacío a 60°C durante la noche para proporcionar 0,48 g de *N*-{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etil}metanosulfonamida en forma de agujas amarillo claro, p.f. 148-151°C. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,68 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,30 (t, *J* = 6,0, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,8, 2,5, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,13 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,38 (q, *J* = 5,6, 2H), 3,11 (t, *J* = 7,1, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,84 (sextete, *J* = 7,5, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,2, 3H); RMN ¹³C (75 Hz, d₆-DMSO) δ 169,1, 158,8, 152,4, 146,5, 139,36, 136,0, 125,8, 113,2, 112,9, 107,3, 79,1, 66,9, 41,8, 35,1, 22,8, 13,4;

Análisis calculado para C₁₆H₂₀N₄O₃S₂: C, 50,51; H, 5,30; N, 14,72. Encontrado: C, 50,78; H, 5,10; N, 14,67.

Ejemplo 14

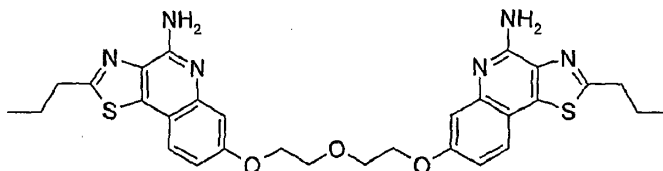
N,N'-Bis{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etil}urea



20 En una atmósfera de nitrógeno, una suspensión de hidrocloreto de 7-(2-aminoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,60 g, 2,0 mmol) y carbonildimidazol (150 mg, 0,95 mmol) en DMF se calentó a 75°C durante 4 h. Tras el calentamiento se formó una disolución y se empezó a formar un precipitado después de aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción después se combinó con material de un experimento menor y la DMF se separó a presión reducida a 65°C. Se añadió agua (50 ml) al residuo y el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con agua, metanol (25 ml) y éter de *tert*-butilo y metilo (25 ml) y se secó durante la noche en un horno con vacío a 80°C. Se suspendió una porción del sólido (250 mg) en DMF (25 ml) caliente y se filtró. La DMF se separó a presión reducida a 65°C. El sólido resultante se suspendió en cloroformo (10 ml), se aisló por filtración, se lavó con cloroformo y se secó en un horno con vacío a 60°C para proporcionar 0,14 mg de *N,N'*-bis{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etil}urea en forma de un sólido amarillo claro, p.f. 213-216°C. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7,61 (d, *J* = 8,8, 2H), 7,03 (d, *J* = 2,6, 2H), 6,89 (dd, *J* = 8,5, 2,2, 2H), 6,81 (s, 4H), 6,28 (t, *J* = 5,3, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,6, 4H), 3,44 (q, *J* = 5,4, 4H), 3,10 (t, *J* = 7,3, 4H), 1,84 (sextete, *J* = 7,6, 4H), 1,00 (t, *J* = 7,2, 6H); ¹³C RMN (125 Hz, d₆-DMSO) δ 169,0, 159,0, 158,0, 152,4, 146,5, 139,3, 136,0, 125,7, 113,1, 112,9, 107,4, 67,4, 38,8, 35,1, 22,7, 13,4; HRMS (EI) *m/z* calculado para C₃₁H₃₄N₈O₃S₂: 631,2274; encontrado: 631,2283.

35 Ejemplo 15

Éter de bis{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etil}



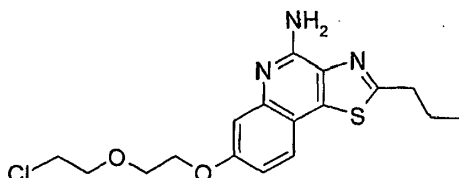
40 Se usó el método descrito en la parte K del ejemplo 1 para tratar la sal de ácido acético del 4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (preparada de acuerdo con el método descrito en la parte J del ejemplo 1, 1,17 g, 4,51 mmol) en DMF (10 ml) con carbonato de cesio (3,27 g, 10,0 mmol) y éter de 2-cloroetilo (288 mg, 2,01 mmol) con la modificación de que la reacción se llevó a cabo a 70°C en lugar de 75°C. Se usaron los métodos de purificación descritos en la parte K del ejemplo 1, con la modificación de que la purificación cromatográfica se llevó a cabo eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 25%. Después de recrystalización en éter de *tert*-butilo y metilo, el sólido (0,38 g) se recrystalizó en 2-butanona (40 ml, filtración en caliente) y los cristales se lavaron con 2-butanona fría y se secaron en un horno con vacío a 60°C para proporcionar 0,21 g de éter de bis{2-[(4-amino-2-

propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]etilo} en forma de agujas amarillo claro, p.f. 186-189°C. RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7,63 (d, J = 8,7, 2H), 7,05 (d, J = 2,5, 2H), 6,90 (dd, J = 8,7, 2,5, 2H), 6,80 (s, 4H), 4,22 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 3,10 (t, J = 7,5, 4H), 1,84 (sextete, J = 7,5, 4H), 1,00 (t, J = 7,2, 6H); RMN ¹³C (125 Hz, d₆-DMSO) δ 169,0, 159,0, 152,4, 146,5, 139,3, 136,0, 125,7, 113,1, 113,0, 107,3, 69,0, 67,2, 35,1, 22,7, 13,4;

5 Análisis calculado para C₃₀H₃₂N₆O₃S₂·0,5 H₂O: C, 60,30; H, 5,56; N, 14,06. Encontrado: C, 60,54; H, 5,48; N, 14,16.

Ejemplo 16

7-[2-(2-Cloroetoxi)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina



Parte A

10 Se usó el método descrito en la parte B del ejemplo 10 para tratar el 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (1,10 g, 4,50 mmol) en DMF (17 ml) con carbonato de cesio (1,76 g, 5,40 mmol) y una disolución de 1-cloro-2-(2-yodoetoxi)etano (1,27 g, 5,40 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se completó en 2,75 h. Se usaron los métodos de purificación descritos en la parte B del ejemplo 10 para proporcionar 1,18 g de 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido amarillo claro.

15 Parte B

Se usó el método descrito en la parte C del ejemplo 10 para tratar la 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina (1,2 g, 3,4 mmol) con mCPBA (1,36 g de material puro al 65%, 5,13 mmol) en diclorometano (30 ml). La reacción se completó en 2,5 h y se obtuvieron 1,03 g de 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido naranja claro.

20 Parte C

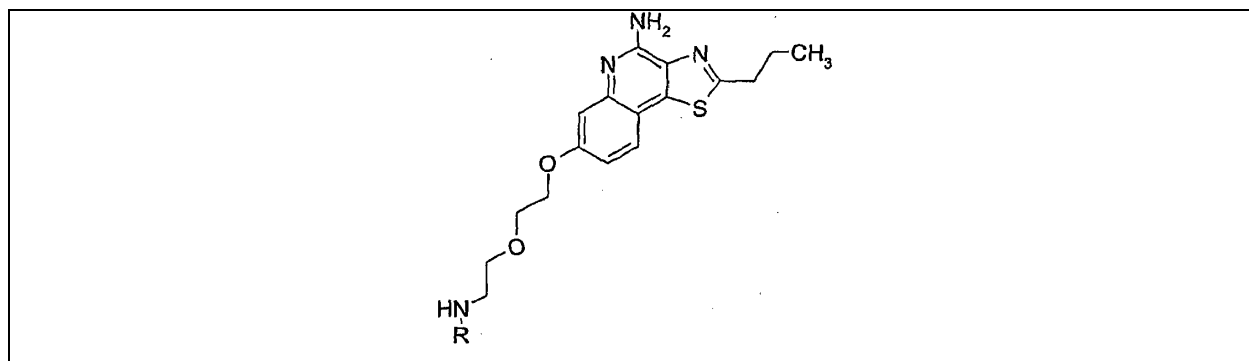
Se usaron los métodos descritos en las partes H e I del ejemplo 1 para tratar la 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina (1,03 g, 2,81 mmol) en diclorometano (20 ml) con isocianato de tricloroacetilo (0,40 ml) seguido de metóxido sódico (2 ml de una disolución al 25% p/p en metanol) en metanol (20 ml). La reacción con metóxido sódico se completó en 45 min. El sólido bruto se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 20%) para proporcionar 0,93 g de un sólido amarillo claro después de secado con alto vacío. El sólido se recristalizó en éter de *tert*-butilo y metilo (35 ml, filtración en caliente) y los cristales se lavaron con éter de *tert*-butilo y metilo frío y se secaron en un horno con vacío a 60°C para proporcionar 0,23 g de 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo claro, p.f. 101-103°C. RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,67 (d, J = 8,8, 1H), 7,03 (t, J = 2,5, 1H), 6,91 (dd, J = 8,7, 2,5, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,19 (t, J = 4,3, 2H), 3,83 (t, J = 4,7, 2H), 3,75 (s, 4H), 3,11 (t, J = 7,8, 2H), 1,84 (sextete, J = 7,5, 2H), 1,00 (t, J = 7,5, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 169,5, 159,4, 152,8, 146,9, 139,8, 136,4, 126,1, 113,6, 113,5, 107,7, 71,0, 69,2, 67,6, 43,9, 35,5, 23,1, 13,8;

Análisis calculado para C₁₇H₂₀N₃O₂SCl: C, 55,81; H, 5,51; N, 11,48. Encontrado: C, 55,74; H, 5,40; N, 11,29.

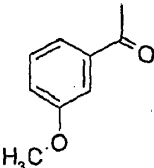
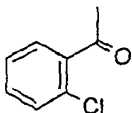
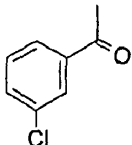
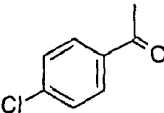
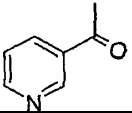
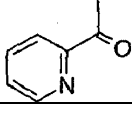

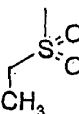
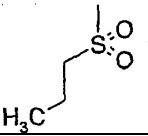
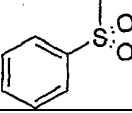
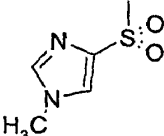
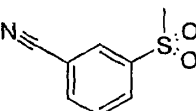
Ejemplos 17 - 55

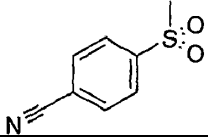
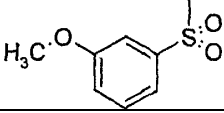
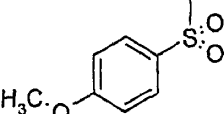
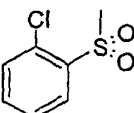
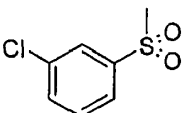
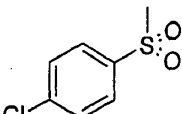
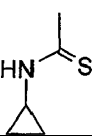
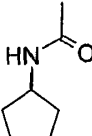
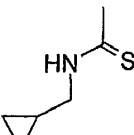
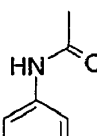
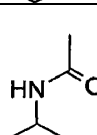
35 Se añadió un reactivo de la siguiente tabla (1,1 equivalentes, 0,11 mmol) a un tubo de ensayo que contenía una disolución de 7-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (preparada como se ha descrito en la parte A del ejemplo 11, 35 mg, 0,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (36 µl, 0,20 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (DMA) (1 ml). Se cerraron todos los tubos de ensayo y se pusieron en un agitador a temperatura ambiente 4 h. Se añadieron 2 gotas de agua a cada tubo de ensayo y después el disolvente se separó por centrifugación a vacío. Los compuestos se purificaron por cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC preparativa) usando un sistema de purificación automático Waters FractionLynx. Las fracciones de HPLC preparativa se analizaron usando un LC/TOF-MS Waters y las fracciones adecuadas se evaporaron con centrifugación para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto deseado. La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo con una elución con gradiente no lineal de 5-95% de B donde A es ácido trifluoroacético/agua al 0,05% y B es ácido trifluoroacético/acetonitrilo al 0,05%. Se recogieron las fracciones por activación selectiva de masa. La siguiente tabla muestra el cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, isocianato, tioisocianato o cloruro de carbamoilo usados para cada ejemplo, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

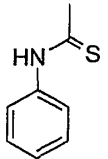
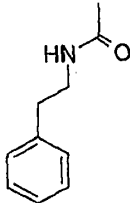
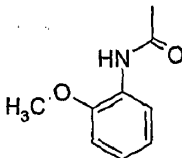
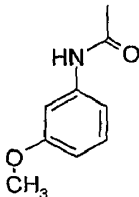
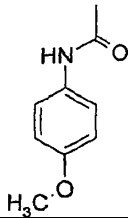
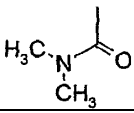
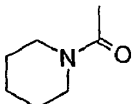
Ejemplos 17 - 55



Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
17	Ninguno		347,1506
18	Cloruro de acetilo		389,1625
19	Cloruro de propionilo		403,1834
20	Cloroformiato de metilo		405,1556
21	Cloruro de ciclopropanocarbonilo		415,1840
22	Cloruro de butirilo		417,1925
23	Cloruro de ciclohexanocarbonilo		457,2274
24	Cloruro de hidrocinaoilo		479,2126
25	Cloruro de o-anisoilo		481,1924

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
26	Cloruro de <i>m</i> -anisoilo		481,1951
27	Cloruro de 2-clorobenzoilo		485,1414
28	Cloruro de 3-clorobenzoilo		485,1414
29	Cloruro de 4-clorobenzoilo		485,1433
30	Hidrocloruro del cloruro de nicotinoilo		452,1743
31	Hidrocloruro del cloruro de picolinoilo		452,1712
32	Cloruro de metanosulfonilo		425,1312
33	Cloruro de etanosulfonilo		439,1498
34	Cloruro de 1-propanosulfonilo		453,1635
35	Cloruro de bencenosulfonilo		487,1468
36	Cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo		491,1534
37	Cloruro de 3-cianobencenosulfonilo		512,1421

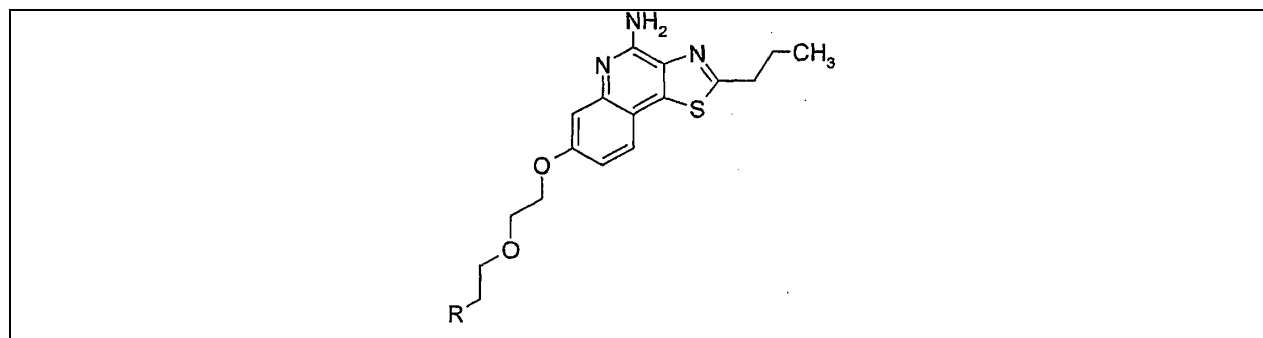
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
38	Cloruro de 4-cianobencenosulfonilo		512,1395
39	Cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo		517,1613
40	Cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo		517,1620
41	Cloruro de 2-clorobencenosulfonilo		521,1098
42	Cloruro de 3-clorobencenosulfonilo		521,1101
43	Cloruro de 4-clorobencenosulfonilo		521,1088
44	Isotiocianato de ciclopropilo		446,1678
45	Isocianato de ciclopentilo		458,2220
46	Isotiocianato de ciclopropilmetilo		460,1844
47	Isocianato de fenilo		466,1903
48	Isocianato de ciclohexilo		472,2347


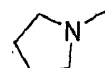
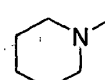
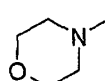
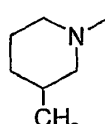
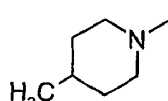
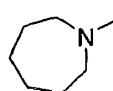
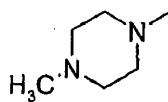
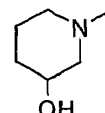
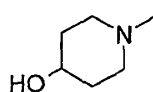
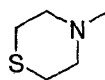
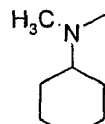
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
49	Isotiocianato de fenilo		482,1696
50	Isocianato de 2-feniletilo		494,2235
51	Isocianato de 2-metoxifenilo		496,1979
52	Isocianato de 3-metoxifenilo		496,2054
53	Isocianato de 4-metoxifenilo		496,1994
54	Cloruro de <i>N,N</i> -dimetilcarbamoilo		418,1894
55	Cloruro de 1-piperidinacarbonilo		458,2241

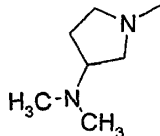
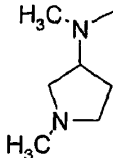
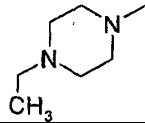
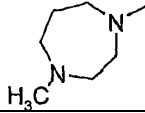
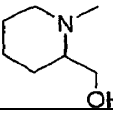
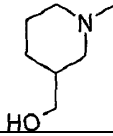
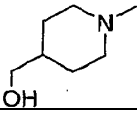
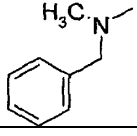
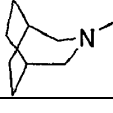
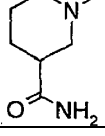
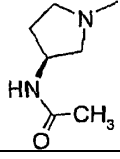
Ejemplos 56-101

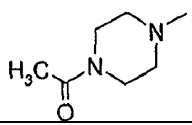
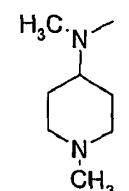
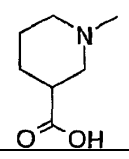
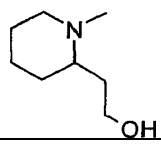
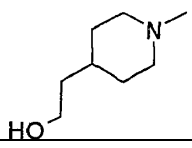
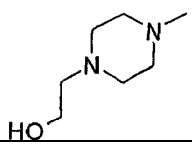
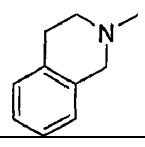
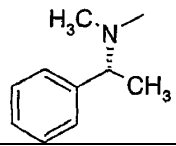
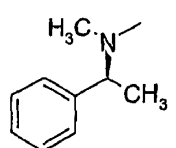
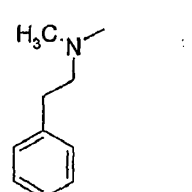
Se añadió una amina (0,15 mmol, 1,5 equivalentes) de la siguiente tabla a un tubo de ensayo que contenía 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (preparada como se describe en el ejemplo 16, 37 mg, 0,10 mmol) y carbonato potásico (55 mg, 0,40 mmol) en DMA (1 ml). Se cerraron todos los tubos y se calentaron a 70°C durante 16 h. Un análisis por cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) indicaba la presencia de material de partida para los ejemplos 59 y 74; por lo tanto, cada una de las reacciones se calentó a 85°C durante 6 h adicionales. Cada una de las mezclas de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con DMA (0,250 ml). El disolvente se separó del filtrado por centrifugación a vacío. Los compuestos se purificaron usando el método descrito en los ejemplos 17-55. La siguiente tabla muestra la amina añadida a cada tubo de ensayo, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato.

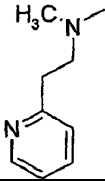
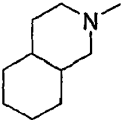
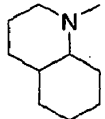
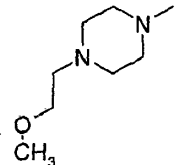
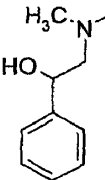
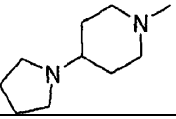
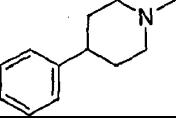
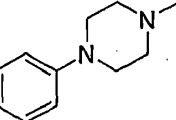
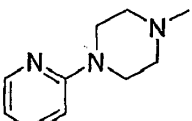
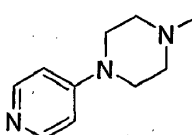
Ejemplos 65-101

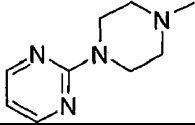
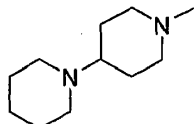
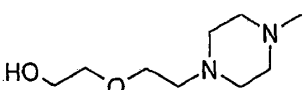


Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
56	Ninguno		366,1057
57	Pirrolidina		401,2044
58	Piperidina		415,2173
59	Morfolina		417,1958
60	3-Metilpiperidina		429,2318
61	4- Metilpiperidina		429,2327
62	Hexametilimina		429,2340
63	1-Metilpiperazina		430,2311
64	3-Hidroxipiperidina		431,2148
65	4-Hidroxipiperidina		431,2130
66	Tiomorfolina		433,1730
67	N-Metilciclohexilamina		443,2473

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
68	3-(Dimetilamino)pirrolidina		444,2450
69	<i>N,N</i> -Dimetil-3-aminopirrolidina		444,2456
70	1-Etilpiperazina		444,2440
71	<i>N</i> -Metilhomopiperazina		444,2461
72	2-Piperidinametanol		445,2307
73	3-(Hidroximetil)piperidina		445,2292
74	4-(Hidroximetil)piperidina		445,2270
75	<i>N</i> -Metilbencilamina		451,2189
76	3-Azabicyclo[3,2,2]nonano		455,2492
77	Nipecotamida		458,2202
78	(3 <i>S</i>)-(-)-3-Acetamidopirrolidina		458,2253

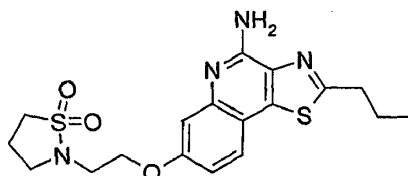
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
79	1-Acetilpiperazina		458,2245
80	1-Metil-4-(metilamino)piperidina		458,2549
81	Ácido nipecótico		459,2078
82	2-Piperidinaetanol		459,2423
83	4-Piperidinaetanol		459,2415
84	<i>N</i> -(2-Hidroxiethyl)piperazina		460,2406
85	1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina		463,2170
86	(R)-(+)- <i>N</i> -Metil-1-feniletilamina		465,2357
87	(S)-(-)- <i>N</i> -Metil-1-feniletilamina		465,2369
88	<i>N</i> -Metilfeniletilamina		465,2354

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
89	2-(2-Metilaminoetil)piridina		466,2282
90	Decahidroisoquinolina		469,2622
91	Decahidroquinolina		469,2635
92	1-(2-Metoxietil)piperazina		474,2541
93	Alcohol <i>alfa</i> -(metilaminometil)bencílico		481,2299
94	4-(1-Pirrolidinil)piperidina		484,2756
95	4-Fenilpiperidina		491,2474
96	1-Fenilpiperazina		492,2400
97	1-(2-Piridil)piperazina		493,2390
98	1-(4-Piridil)-piperazina		493,2389

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
99	1-(2-Pirimidil)piperazina		494,2330
100	4-Piperidinopiperidina		498,2913
101	1-Hidroxietiletoxipiperazina		504,2670

Ejemplo 102

7-[2-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina



- 5 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (0,30 ml, 2,4 mmol) a una disolución de hidrocloreto de 7-(2-aminoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,75 g, 2,2 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 13, parte A, y trietilamina (0,68 ml, 4,9 mmol) en cloroformo (50 ml) y la reacción heterogénea se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Un análisis por HPLC indicaba la presencia de material de partida y se añadió trietilamina (0,68 ml, 4,9 mmol) adicional. La disolución resultante se agitó durante 10 2,5 h a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (100 ml), se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido naranja. El sólido se disolvió en DMF (15 ml) y la disolución se calentó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en una porción 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (0,42 ml, 2,8 mmol) y la reacción se agitó a 50°C 15 durante 2,75 h. La DMF se separó a presión reducida a 65°C y el residuo se repartió entre cloroformo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 25%) 20 seguido de recristalización en acetato de propilo (25 ml para 0,35 g). Los cristales se lavaron con acetato de propilo frío y se secaron en un horno con vacío a 60°C durante la noche para proporcionar 0,156 g de 7-[2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido amarillo claro, p.f. 127-130°C.

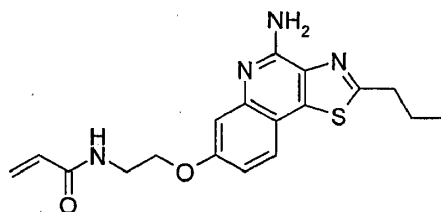
RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7,68 (d, J= 8,9, 1H), 7,04 (d, J= 2,2, 1H), 6,91 (dd, J= 8,8, 2,5, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,22 (t, J= 5,0, 2H), 3,37-3,28 (m, 4H), 3,19 (t, J= 7,6, 2H), 3,11 (t, J= 7,6, 2H), 2,24 (quintet, J= 7,0, 2H), 1,84 (sextete, J= 7,3, 2H), 1,00 (t, J= 7,6, 3H);

- 25 RMN ¹³C (125 Hz, d₆-DMSO) δ 169,1, 158,7, 152,4, 146,5, 139,3, 136,0, 125,8, 113,2, 113,0, 107,4, 66,2, 47,7, 45,7, 43,8, 35,1, 22,8, 18,5, 13,4;

Análisis calculado para C₁₈H₂₂N₄O₃S₂: C, 53,18; H, 5,46; N, 13,78. Encontrado: C, 53,27; H, 5,41; N, 13,66.

Ejemplo 103

N-{2-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-7-il)oxi]etil}acrilamida



5 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropionilo (0,28 ml, 2,9 mmol) a una disolución de hidrocloreto de 7-(2-aminoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,90 g, 2,7 mmol), preparada como se describe en el ejemplo 13, parte A, y trietilamina (2,0 ml, 15 mmol) en cloroformo (50 ml) y la disolución se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. El compuesto intermedio se aisló, se disolvió en DMF y se trató con DBU (0,50 ml, 3,3 mmol), como se describe en el ejemplo 102 con la modificación de que la reacción con DBU se calentó durante 5,25 h. Después del procedimiento de tratamiento, descrito en el ejemplo 102, el producto

10 bruto se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 28%) seguido de recristalización en acetonitrilo (50 ml para 0,67 g). Los cristales se lavaron con acetonitrilo y frío y se secaron en un horno con vacío a 60°C durante la noche para proporcionar 0,426 g de *N*-{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-7-il)oxi]etil}acrilamida en forma de un sólido amarillo claro, p.f. 200-202°C.

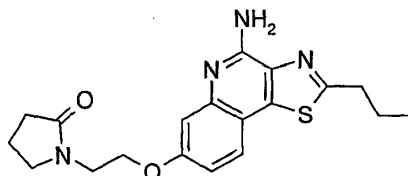
15 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7,51 (d, *J* = 8,9, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,9, 2,5, 1H), 6,18 (dd, *J* = 17,0, 1,6, 1H), 6,09 (dd, *J* = 17,0, 10,7, 1 H), 5,56 (dd, *J* = 10,1, 1,9, 1H), 4,08 (t, *J* = 5,3, 2H), 3,36-3,64 (m, 5H), 3,00 (t, *J* = 7,6, 2H), 1,83 (sextete, *J* = 7,3, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,6, 3H);

RMN ¹³C (125 Hz, d₆-DMSO) δ 170,3, 166,4, 159,4, 151,8, 145,3, 140,9, 136,0, 130,3, 126,5, 125,6, 114,0, 113,8, 107,1, 66,4, 38,7, 35,7, 23,0, 13,3;

20 Análisis calculado para C₁₈H₂₀N₄O₂S: C, 60,65; H, 5,66; N, 15,72. Encontrado: C, 60,64; H, 5,60; N, 15,70.

Ejemplo 104

N-{2-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-7-il)oxi]etil}pirrolidin-2-ona



25 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobutirilo (0,30 ml, 2,6 mmol) a una disolución de hidrocloreto de 7-(2-aminoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,81 g, 2,4 mmol), preparado como se describe en el ejemplo 13, parte A, y trietilamina (1,8 ml, 13 mmol) en cloroformo (50 ml) y la disolución se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. El compuesto intermedio se aisló en forma de un sólido naranja usando el procedimiento descrito en el ejemplo 102. Una disolución del sólido naranja en DMF (15 ml) se añadió lentamente a una mezcla de hidruro sódico (120 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 3,0 mmol) en DMF (5 ml) que se había enfriado a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La DMF se separó a presión reducida a 65°C y el residuo se repartió entre cloroformo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo del 0 al 25%) seguido de

30 recristalización en acetonitrilo (25 ml para 0,37 g). Los cristales se lavaron con acetonitrilo frío y se secaron en un horno con vacío a 60°C para proporcionar 290 mg de *N*-{2-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-7-il)oxi]etil}pirrolidin-2-ona en forma de un sólido amarillo claro, p.f. 163-166°C.

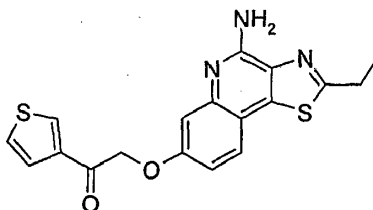
35 RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7,67 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,5, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,9, 2,5, 1H), 6,81 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,58 (t, *J* = 5,4, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,9, 2H), 3,11 (t, *J* = 7,5, 2H), 2,21 (t, *J* = 7,8, 2H), 1,94 (quintet, *J* = 7,3, 2H), 1,84 (sextete, *J* = 7,2, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,3, 3H);

40 RMN ¹³C (125 Hz, d₆-DMSO) δ 174,1, 169,1, 158,8, 152,4, 146,5, 139,3, 136,0, 125,7, 113,2, 113,0, 107,4, 65,5, 47,3, 41,4, 35,1, 30,2, 22,7, 17,6, 13,4;

Análisis calculado para C₁₉H₂₂N₄O₂S: C, 61,60; H, 5,99; N, 15,12. Encontrado: C, 61,38; H, 6,18; N, 15,23.

Ejemplo 105

2-[(4-Amino-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]-1-thien-3-iletanona



Parte A

- 5 Un recipiente Parr se cargó con 7-benciloxi-3-nitroquinolin-7-ol (50,0 g, 169 mmol), DMF anhidra (500 ml) y platino sobre carbón al 5% (5,0 g). El recipiente se puso en un aparato Parr, se vació de aire y se cegó con hidrógeno gaseoso (aproximadamente 45 psi, $3,1 \times 10^5$ Pa). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se filtró para separar el catalizador. A la disolución de color oscuro resultante se añadió disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (14 ml de disolución 12 N). Se formó un precipitado y la mezcla de reacción se agitó a lo largo del fin de semana. El sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con éter dietílico (100 ml) y se secó al aire durante la noche para proporcionar 44 g de hidrocloreto de 3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ol.

Parte B

- 15 A una disolución agitada de hidrocloreto de 3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ol (40,4 g, 133 mmol) y trietilamina (33,8 g, 334 mmol) en diclorometano (1000 ml) a temperatura ambiente, se añadió lentamente cloruro de propionilo (13,6 g, 147 mmol). Después de agitar la reacción durante 6 h, se añadió agua (250 ml). Se separó la capa orgánica y se concentró para proporcionar 41,5 g de *N*-(7-benciloxi-4-hidroxiquinolin-3-il)propionamida en forma de un sólido cristalino marrón pálido. MS (ACPI) m/z 323 (M + H)⁺.

Parte C

- 20 A una suspensión agitada del material de la parte B en piridina (500 ml) se añadió pentasulfuro de fósforo (28,6 g, 64,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se volvió homogénea y naranja oscuro. La reacción se calentó a reflujo durante la noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió lentamente disolución acuosa de carbonato sódico (50 ml al 10% p/p). La mezcla resultante se repartió entre agua (200 ml) y diclorometano (700 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido marrón resultante se trató con heptano hirviendo (3 x 400 ml) y se filtró. Los filtrados de heptano se combinaron y se concentraron para proporcionar 15 g de 7-benciloxi-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido cristalino amarillo pálido. MS (ACPI) m/z =321 (M + H)⁺.

Parte D

- 30 Se añadió lentamente mCPBA (16,15 g de material al 50% puro, 47 mmol) en pequeñas porciones a una disolución agitada de 7-benciloxi-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina (15,0 g, 46,8 mmol) en cloroformo (150 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con disolución acuosa de carbonato sódico al 10% (2 x 50 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar 15,4 g de 7-benciloxi-2-etil-5-oxido[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido marrón claro. MS (ACPI) m/z =337 (M + H)⁺.

Parte E

- 35 Se añadió lentamente isocianato de tricloroacetilo (5,6 ml, 46,8 mmol) a una disolución naranja pálido agitada enérgicamente de 7-benciloxi-2-etil-5-oxido[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolina (15,0 g, 46,8 mmol) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente. La disolución se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 h y después se añadió disolución concentrada de hidróxido amónico (60 ml). Se formó un precipitado blanquecino y se recogió por filtración a vacío. La recristalización en acetonitrilo proporcionó 11,3 g de 7-benciloxi-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido blanco cristalino, p.f. 208-209°C. MS (APCI) m/z 336,1 (M + H)⁺; Análisis calculado para C₁₉H₁₇N₃OS: C, 68,03; H, 5,11; N, 12,53. Encontrado: C, 67,45; H, 4,83; N, 12,41.

Parte F

- 45 Se añadió bromuro de hidrógeno en ácido acético (40 ml al 45% p/p) a la 7-benciloxi-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (11,3 g, 33,7 mmol) y la disolución resultante se calentó a 65°C durante 2 h y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente una disolución acuosa de hidróxido sódico (disolución al 50% p/p) para ajustar la disolución a pH 7 y se formó un sólido verde-amarillo pálido. El sólido se aisló por filtración y se secó al aire para proporcionar 8,4 g de 4-amino-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol. MS (APCI) m/z 246,0 (M+H)⁺.

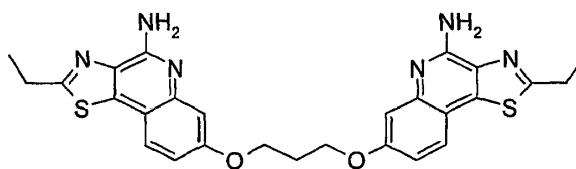
Parte G

Una mezcla de 4-amino-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (245 mg, 1,0 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) y DMF (20 ml) se agitó a 75°C durante 10 min. Se añadió 2-bromo-1-(3-thienil)-1-etanona (225 mg, 1,1 mmol) en porciones a lo largo de un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se dejó enfriar y se diluyó con agua (250 ml). Se formó un precipitado. La mezcla se agitó durante 1 h y el sólido se aisló por filtración. El sólido aislado se lavó con agua y después se secó para proporcionar un polvo marrón. Este material se disolvió en diclorometano y después se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de CMA en cloroformo de 0% al 20 % con 700 ml y después con 200 ml de CMA en cloroformo al 20 %). El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 115 mg de 2-[(4-amino-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]-1-thien-3-iletanona en forma de un sólido blanquecino, p.f. 202,0-203,0°C. MS (ESI) m/z 370 (M + H)⁺;

Análisis calculado para C₁₈H₁₅N₃O₂S₂: C, 58,52; H, 4,09; N, 11,37. Encontrado C, 58,44; H, 3,91; N, 11,32.

Ejemplo 106

7-{3-[(4-Amino-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propoxi}-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina



15

Parte A

Una mezcla de 4-amino-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (1,00 g, 4,08 mmol), carbonato de cesio (5,30 g, 16,3 mmol) y DMF (40 ml) se agitó a 50°C durante 10 min. Se añadió una disolución de 1-bromo-3-cloropropano (705 mg, 4,48 mmol) en DMF (1,1 ml) en porciones (0,05 ml) cada 7 min. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (225 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después se filtró. El sólido aislado se secó para proporcionar 785 mg de 7-(3-cloropropoxi)-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido marrón.

20

Parte B

Una disolución de 7-(3-cloropropoxi)-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (684 mg, 2,12 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 110°C. Se añadió azida sódica (151 mg, 2,33 mol) en una sola porción. Después de 1 h la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo y se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (eluyendo con un gradiente de CMA en cloroformo de 0% al 20% con 700 ml y después con CMA en cloroformo al 20% con 600 ml). El producto mayoritario aislado de las fracciones de la columna era la 7-(3-azidopropoxi)-2-etiltiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (400 mg). Un segundo producto aislado de la columna se trituró con acetonitrilo caliente que contenía una pequeña cantidad de metanol, y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló por filtración para proporcionar 75 mg de 7-{3-[(4-amino-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propoxi}-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido blanquecino, p.f. 242,0-243,0°C.

25

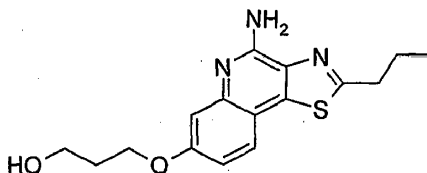
30

MS (APCI) m/z 531 (M + H)⁺;

Análisis calculado para C₂₇H₂₆N₆O₂S₂: C, 61,11; H, 4,94; N, 15,84. Encontrado C, 60,90; H, 4,72; N, 15,71.

Ejemplo 107

3-[(4-Amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propan-1-ol



40

Una mezcla de la sal de ácido acético del 4-amino-2-etil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (véase partes A a J del ejemplo 1) (0,640 g, 2,01 mmol), carbonato de cesio (2,6 g, 8,0 mmol) y DMF (20 ml) se agitó a 75°C durante 10 min. Se añadió gota a gota una disolución de 1-bromo-3-cloropropano (0,350 g, 2,21 mmol) en DMF (10 ml) a lo largo de un periodo de 30 min. La reacción se agitó a 75°C durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua desionizada (200 ml). Se añadió salmuera (25 ml) y se formó un precipitado. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y después el sólido se recogió por filtración. El sólido se agitó en una mezcla de carbonato potásico y

metanol durante la noche y después la mezcla se filtró a través de un filtro TEFLON de 0,2 micrómetros. Se añadió cloroformo durante la filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo y agua. La fracción orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (eluyendo con un gradiente de CMA en cloroformo de 0% al 20% con 900 ml y después con CMA en cloroformo al 20% con 500 ml). El sólido resultante (400 mg) se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 100 mg de 3-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]propan-1-ol en forma de un sólido blanquecino, p.f. 157,0-160,0°C.

MS (APCI) m/z 318 (M + H)⁺;

Análisis calculado para C₁₆H₁₉N₃O₂S: C, 60,55; H, 6,03; N, 13,24. Encontrado C, 60,32; H, 5,97; N, 13,33.

10 Ejemplos 108 - 127 (por referencia)

Parte A

Una disolución de 4-hidroxipiperidina (10,00 g, 98,86 mmol), trietilamina (27,55 ml, 197,7 mmol) y diclorometano (100 ml) se enfrió a aproximadamente 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (23,73 g, 108,7 mmol) a lo largo de un periodo de 5 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche y después se añadió lentamente con agitación enérgica a una disolución fría (0°C) de ácido acético (50 ml al 15% p/p en agua). La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con ácido acético al 15% p/p en agua (50 ml) y disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 33 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite dorado que solidificó lentamente en un sólido blanquecino.

20 Parte B

Se añadió gota a gota una disolución de diazodicarboxilato de diisopropilo (4,63 ml, 23,5 mmol) a lo largo de un periodo de 2 min a una disolución de 2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-ol (preparada como se describe en las partes A a C del ejemplo 4, 5,00 g, 20,5 mmol), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,74 g, 23,5 mmol) y trifenilfosfina (6,16 g, 23,5 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) a 0°C. La disolución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Había un precipitado y se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo al 5%). El aceite resultante se trató con éter de *tert*-butilo y metilo y se formó un precipitado. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo recrystalizó en metanol para proporcionar 3,76 g de 4-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco. Las aguas madres se concentraron a presión reducida para proporcionar 6,24 g adicionales de producto que contenían algo de óxido de trifenilfosfina.

Parte C

Se añadió mCPBA (1,97 g de material 70% puro, 11 mmol) a una disolución de 4-[(2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,76 g, 8,79 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Un análisis por LC/MS indicaba la presencia de material de partida y se añadió mCPBA (250 mg) adicional. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h adicionales; se diluyó con cloroformo (20 ml); se lavó secuencialmente con disolución acuosa de carbonato sódico (20 ml al 10% p/p), agua (20 ml) y salmuera (20 ml); se secó sobre sulfato sódico; se filtró; y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(5-oxido-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido amarillo claro.

40 Parte D

Una disolución del material de la parte C en 1,2-dicloroetano (60 ml) se calentó a 65°C en un recipiente de presión. Se añadieron rápidamente disolución acuosa de hidróxido amónico (20 ml al 30% p/p) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,76 g, 9,23 mmol) y el recipiente se selló y se calentó a 70°C durante 15 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se lavó secuencialmente con disolución acuosa de carbonato sódico (20 ml al 10% p/p) y agua (20 ml). Las fracciones acuosas combinadas se extrajeron con cloroformo (20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo de 0% al 10%) para proporcionar 2,07 g de 4-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido amarillo.

Parte E

Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno (8 ml, 3,0 M en etanol) a una disolución de 4-[(4-amino-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-7-il)oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,07 g, 4,68 mmol) en etanol (16 ml) y la disolución resultante se calentó a 100°C durante 30 min. Se formó un precipitado y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (25 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter


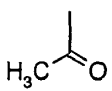
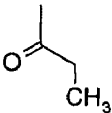
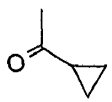
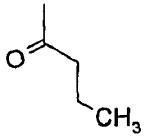
dietílico y se secó con vacío durante la noche. El sólido se suspendió en un pequeño volumen de agua y la suspensión se enfrió a aproximadamente 0°C y se ajustó a aproximadamente pH 10 con la adición de disolución acuosa de hidróxido sódico al 50% p/p. Se formó un precipitado amarillo y se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó durante la noche con vacío. El sólido se purificó por cromatografía en columna usando un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con CMA en cloroformo de 0% al 15%) seguido de recristalización en acetonitrilo. Los cristales se secaron para proporcionar la 7-(piperidin-4-iloxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de cristales amarillos.

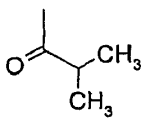
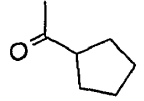
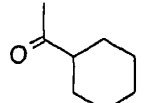
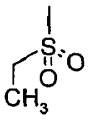
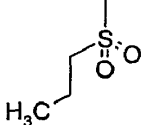
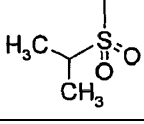
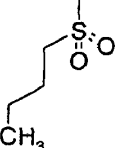
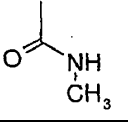
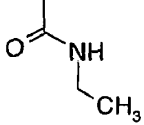
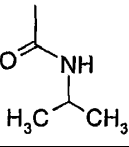
5
10
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,90 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 4,54-4,46 (m, 1 H), 3,12 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,99-2,92 (m, 2 H), 2,64-2,55 (m, 2 H), 1,99-1,93 (m, 3 H), 1,85 (q, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,54-1,42 (m, 2 H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (APCI) *m/z* 343,16 (M + H)⁺.

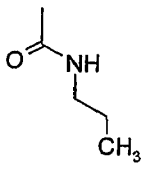
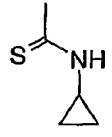
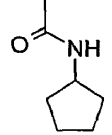
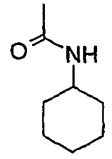
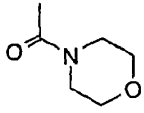
Parte F

15 Se añadió un reactivo de la siguiente tabla (1,1 equivalentes, 0,11 mmol) a un tubo de ensayo que contenía una disolución de 7-(piperidin-4-iloxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (34 mg, 0,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (35 µl, 0,20 mmol) en DMA (1 ml). Se taparon todos los tubos y se agitaron con vórtice durante la noche. Se añadió agua (100 µl) a cada uno de los tubos de ensayo y después el disolvente se separó por centrifugación a vacío. Los compuestos se purificaron por HPLC preparativa de acuerdo con el método descrito en los ejemplos 17-55. La siguiente tabla muestra el cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o isocianato usado para cada ejemplo, la estructura del compuesto resultante, y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplos 108 - 127

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
108	Ninguno		343,1575
109	Cloruro de acetilo		385,1675
110	Cloruro de propionilo		399,1830
111	Cloruro de ciclopropanocarbonilo		411,1852
112	Cloruro de butirilo		413,1994

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
113	Cloruro de isobutirilo		413,1981
114	Cloruro de ciclopentanocarbonilo		439,2160
115	Cloruro de ciclohexanocarbonilo		453,2302
116	Cloruro de etanosulfonilo		435,1503
117	Cloruro de 1-propanosulfonilo		449,1667
118	Cloruro de isopropilsulfonilo		449,1693
119	Cloruro de 1-butanosulfonilo		463,1841
120	Isocianato de metilo		400,1782
121	Isocianato de etilo		414,1935
122	Isocianato de isopropilo		428,2093

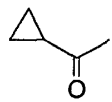
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
123	Isocianato de <i>n</i> -propilo		428,2105
124	Isotiocianato de ciclopropilo		442,1723
125	Isocianato de ciclopentilo		454,2264
126	Isocianato de ciclohexilo		468,2426
127	Cloruro de 4-morfolinilcarbonilo		456,2072

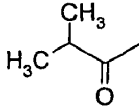
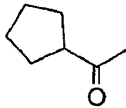
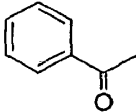
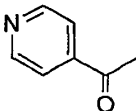
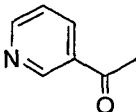
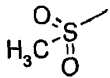
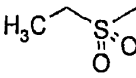
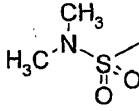
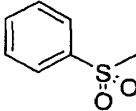
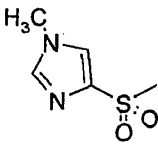
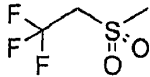
Ejemplos 128 - 148

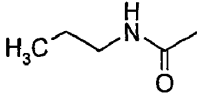
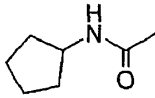
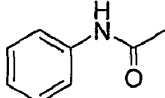
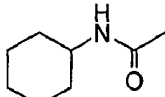
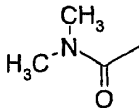
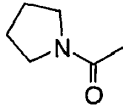
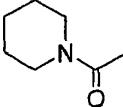
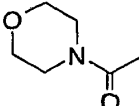
5 Se añadió un reactivo de la siguiente tabla (1,1 equivalentes, 0,11 mmol) a un tubo de ensayo que contenía una disolución de hidrocloreto de 7-(2-aminoetoxi)-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, preparado como se describe en el ejemplo 13, Parte A, (33,3 mg, 0,10 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (85 μ l, 0,49 mmol) en DMA (1 ml). Se taparon todos los tubos y se agitaron con vórtice durante la noche. Se añadió agua (2 gotas) a cada tubo de ensayo y después el disolvente se separó por centrifugación con vacío. Los compuestos se purificaron por HPLC preparativa de acuerdo con el método descrito en los ejemplos 17-55. La siguiente tabla muestra el cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o isocianato usado para cada ejemplo, la estructura del compuesto resultante, y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada

10

Ejemplos 128 - 148

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
128	Ninguno	H^+	303,1298
129	Cloruro de ciclopropanocarbonilo		371,1510

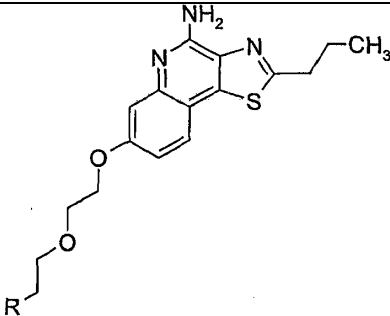

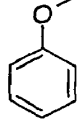
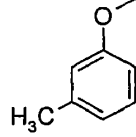
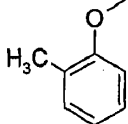
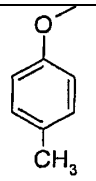
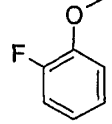
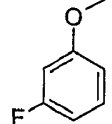
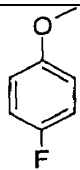
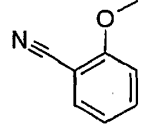
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
130	Cloruro de isobutirilo		373,1663
131	Cloruro de ciclopentanocarbonilo		399,1880
132	Cloruro de benzoilo		407,1519
133	Hidrocloruro del cloruro de isonicotinoilo		408,1518
134	Hidrocloruro del cloruro de nicotinoilo		408,1521
135	Cloruro de metanosulfonilo		381,1058
136	Cloruro de etanosulfonilo		395,1172
137	Cloruro de dimetilsulfamoilo		410,1331
138	Cloruro de bencenosulfonilo		443,1214
139	Cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo		447,1289
140	Cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo		449,0932

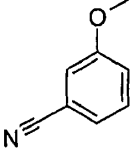
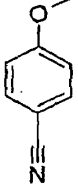
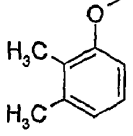
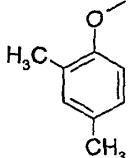
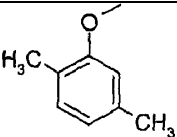
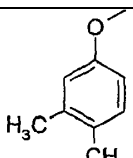
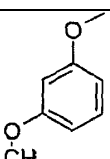
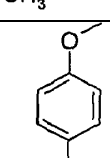
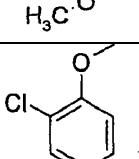
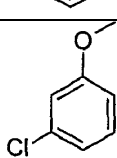
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
141	Isocianato de <i>n</i> -propilo		388,1840
142	Isocianato de ciclopentilo		414,1980
143	Isocianato de fenilo		422,1646
144	Isocianato de ciclohexilo		428,2161
145	Cloruro de <i>N,N</i> -dimetilcarbamoilo		374,1687
146	Cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo		400,1770
147	Cloruro de 1-piperidinacarbonilo		414,1926
148	Cloruro de 4-morfolinilcarbonilo		416,1797

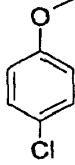
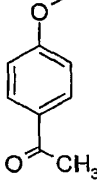
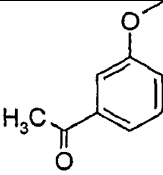
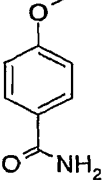
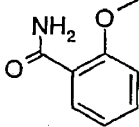
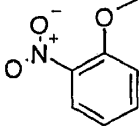
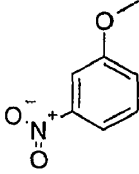
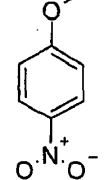
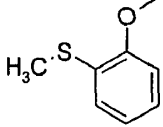
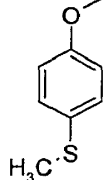
Ejemplos 149 - 189

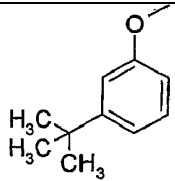
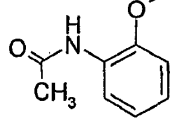
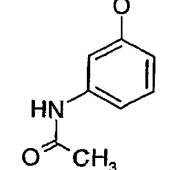
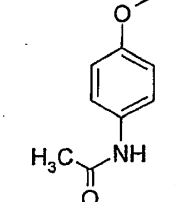
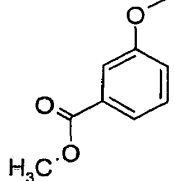
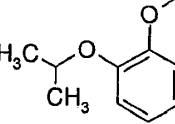
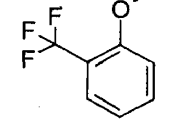
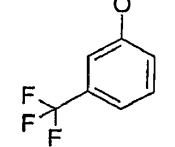
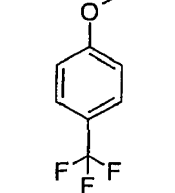
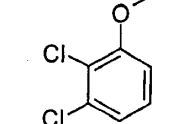
5 Se añadió un fenol (0,165 mmol, 1,5 equivalentes) de la siguiente tabla a un tubo de ensayo que contenía 7-[2-(2-cloroetoxi)etoxi]-2-propil[1,3]tiazolo[4,5-c]quinolin-4-amina (preparada como se describe en el ejemplo 16, 40,3 mg, 0,11 mmol) y carbonato potásico (55 mg, 0,40 mmol) en DMA (1 ml). Se taparon todos los tubos y se calentaron a 85°C durante la noche. Se filtró cada una de las mezclas de reacción y la torta de filtración se lavó con DMA (0,200 ml). Después el disolvente se separó del filtrado por centrifugación a vacío. Los compuestos se purificaron usando el método descrito en los ejemplos 17-55. La siguiente tabla muestra el fenol añadido a cada tubo, la estructura del compuesto resultante y la masa exacta observada para la sal de trifluoroacetato aislada.

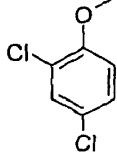
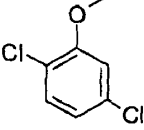
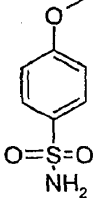
Ejemplos 149 - 189

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
			
16	Ninguno		366,1035
149	Fenol		424,1713
150	<i>m</i> -Cresol		438,1844
151	<i>o</i> -Cresol		438,1863
152	<i>p</i> -Cresol		438,1847
153	2-Fluorofenol		442,1598
154	3-Fluorofenol		442,1601
155	4-Fluorofenol		442,1590
156	2-Cianofenol		449,1609

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
157	3-Cianofenol		449,1630
158	4-Cianofenol		449,1649
159	2,3-Dimetilfenol		452,2024
160	2,4-Dimetilfenol		452,2026
161	2,5-Dimetilfenol		452,1971
162	3,4-Dimetilfenol		452,1993
163	3-Metoxifenol		454,1823
164	4-Metoxifenol		454,1813
165	2-Clorofenol		458,1309
166	3-Clorofenol		458,1305

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
167	4-Clorofenol		458,1325
168	4'-Hidroxiacetofenona		466,1804
169	3'-Hidroxiacetofenona		466,1821
170	4-Hidroxibenzamida		467,1742
171	Salicilamida		467,1720
172	2-Nitrofenol		469,1570
173	3-Nitrofenol		469,1559
174	4-Nitrofenol		469,1566
175	(2-Hidroxi)tioanisol		470,1526
176	4-(Metilmercapto)fenol		470,1615

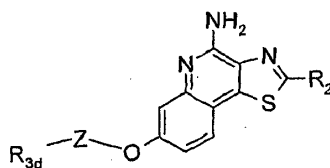
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
177	3- <i>tert</i> -Butilfenol		480,2295
178	2-Acetamidofenol		481,1928
179	3-Acetamidofenol		481,1924
180	4-Acetamidofenol		481,1940
181	3-Hidroxibenzoato de metilo		482,1783
182	2-Isopropoxifenol		482,2131
183	2-Hidroxibenzotrifluoruro		492,1588
184	3-Hidroxibenzotrifluoruro		492,1577
185	4-Hidroxibenzotrifluoruro		492,1598
186	2,3-Diclorofenol		492,0910

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
187	2,4-Diclorofenol		492,0929
188	2,5-Diclorofenol		492,0930
189	4-Hidroxibencenosulfonamida		503,1436

Compuestos de ejemplo

Algunos compuestos de ejemplo, incluyendo algunos de los descritos antes en los ejemplos, tienen la siguiente fórmula (IId) y los siguientes sustituyentes Z, R_{3d} y R₂, donde cada fila de la tabla se corresponde con la fórmula IId para representar una realización específica de la invención.

5



IId

Z	R _{3d}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etilo

ES 2 475 728 T3

Z	R _{3d}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etoximetilo

Z	R _{3d}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo

Z	R _{3d}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonil)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonil)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonil)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonil)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonil)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	butilo

Z	R _{3d}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-idroxietil)piperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-idroxietil)piperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-idroxietil)piperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-idroxietil)piperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-idroxietil)piperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-idroxietil)piperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-(2-idroxietil)piperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	propilo

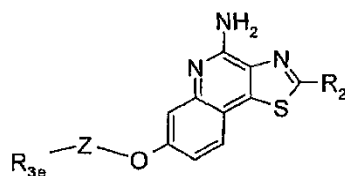
ES 2 475 728 T3

Z	R _{3d}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(metilsulfonyl)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	pirrolidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	morfolin-4-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	piperidin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	azepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-etilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-acetilpiperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etilo

Z	R _{3d}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-metil-1,4-diazepan-1-ilo	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirimidin-2-ilopiperazin-1-ilo	etoximetilo

Algunos compuestos de ejemplo, incluyendo los descritos antes en los ejemplos, tienen la siguiente fórmula (Ile) y los siguientes sustituyentes Z, R_{3e} y R₂, en donde cada fila de la tabla se corresponde con la fórmula Ile para representar una realización específica de la invención.

5



Ile

Z	R _{3e}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carboxil}amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	etilo
-CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	propilo
-CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	butilo
-CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	etilo

Z	R _{3e}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperdin-4-il)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	etilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	propilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	butilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	etoximetilo

Z	R _{3e}	R ₂
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonil)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	(fenilaminocarbonotioil)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	{{(3-metoxifenil)amino}-carbonil}amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	metil(1-metilpiperidin-4-il)amino	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il	etoximetilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	etilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	1,4'-pipiperidin-1'-il	propilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	butilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	2-metoxietilo
-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	1,4'-bipiperidin-1'-il	etoximetilo

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

5 Inducción de citoquinas en células humanas

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

10 Preparación de células sanguíneas para cultivo

Se recoge sangre entera de donantes humanos sanos por venopunción en tubos vacutainer o jeringas que contienen EDTA. Las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) se separan de la sangre entera por centrifugación en gradiente de densidad usando HISTOPAQUE-1077 (Sigma, St. Louis, MO) o Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences Piscataway, NJ). La sangre se diluye 1:1 con disolución salina tamponada con fosfato Dulbecco (DPBS) o disolución salina equilibrada de Hank (HBSS). Alternativamente, la sangre entera se pone en tubos de centrifuga con frita Accuspin (Sigma) o LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL) que contienen medio con gradiente de densidad. La capa de CMSP se recoge y se lava dos veces con DPBS o HBSS y se vuelve a suspender hasta 4×10^6 células/ml en medio RPMI completo. La suspensión de CMSP se añade a placas de cultivo tisular estériles de fondo plano de 96 pocillos que contienen un volumen igual de medio RPMI completo que contiene compuesto de ensayo.

Preparación de compuestos

Los compuestos se solubilizan en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no debería superar una concentración final de 1% para la adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos en general se ensayan en concentraciones en el intervalo de 30-0,014 μ M. Los testigos incluyen muestras de células solo con medio, muestras de células solo con DMSO (sin compuesto), y muestras de células con compuesto de referencia.

Incubación

5 La disolución del compuesto de ensayo se añade en concentración 60 μM al primer pocillo que contiene RPMI completo y se hacen diluciones seriadas de 3 veces en los pocillos. Después, se añade la suspensión de CMSP a los pocillos en un volumen igual, llevando las concentraciones de los compuestos de ensayo al intervalo deseado (normalmente 30-0,014 μM). La concentración final de la suspensión de CMSP es 2×10^6 células/ml. Las placas se cubren con tapas de plástico estériles, se mezclan suavemente y después se incuban durante 18 a 24 h a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Separación

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

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

15 La concentración de IFN- α se determina con un ELISA de tipo sándwich colorimétrico de múltiples subtipos humanos (número de catálogo 41105) de PBL Biomedical Laboratories, Piscataway, NJ. Los resultados se expresan en pg/ml.

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

20 Datos de ensayo y análisis

En total, los resultados de datos del ensayo consisten en valores de concentraciones de TNF- α e IFN- α (eje y) en función de una concentración de compuesto (eje x).

25 El análisis tiene dos etapas. La primera, se resta de cada lectura la mayor del DMSO medio (pocillos testigo con DMSO) o el nivel basal experimental (normalmente 20 pg/ml para el IFN- α y 40 pg/ml para el TNF- α). Si resultan valores negativos de restar los niveles basales, la lectura se da como “*”, y se indica como detectable no seguro. En los cálculos y estadísticas posteriores, “*” se trata como un cero. Segundo, todos los valores con el nivel basal restado se multiplican por una proporción de ajuste individual para disminuir la variabilidad de un experimento a otro. La proporción de ajuste es el área del compuesto de referencia en el nuevo experimento dividido entre el área esperada del compuesto de referencia basado en los 61 experimentos pasados (lecturas sin ajustar). Esto da el aumento de escala de la lectura (eje y) para los nuevos datos sin cambiar la forma de la curva de dosis-respuesta. El compuesto de referencia usado es el 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidrato (patente de EE.UU. n° 5.352.784; ejemplo 91) y el área esperada es la suma de las medianas de los valores de dosis de los 61 experimentos pasados.

35 La concentración mínima eficaz se calcula basándose en los resultados ajustados con la referencia y con el nivel basal restado, para un experimento y compuesto dado. La concentración mínima eficaz (μmolar) es la concentración de compuesto ensayado más baja que induce una respuesta frente a una concentración de citoquinas fijada para la citoquina ensayada (normalmente 20 pg/ml para el IFN- α y 40 pg/ml para el TNF- α). La respuesta máxima es la cantidad máxima de citoquinas (pg/ml) producida en la dosis-respuesta.

Inducción de citoquinas en células humanas

40 (Alta capacidad de procesamiento)

El método de ensayo de inducción de citoquinas en células humanas descrito antes se modificó como sigue para el procesamiento de alta capacidad.

Preparación de células sanguíneas para cultivo

45 Se recoge sangre entera de donantes humanos sanos por venopunción en tubos vacutaniner o jeringas que contienen EDTA. Las células mononucleares de la sangre periférica (CMSP) se separan de la sangre entera por centrifugación en gradiente de densidad usando HISTOPAQUE-1077 (Sigma, St. Louis, MO) o Ficoll-Paque Plus (Amersham Biosciences Piscataway, NJ). La sangre entera se pone en tubos de centrifuga con frita Accuspin (Sigma) o LeucoSep (Greiner Bio-One, Inc., Longwood, FL) que contienen medio con gradiente de densidad. La capa de CMSP se recoge y se lava dos veces con DPBS o HBSS y se vuelve a suspender a 4×10^6 células/ml en medio RPMI completo (2 veces la densidad celular final). La suspensión de CMSP se añade a placas de cultivo tisular estériles de fondo plano de 96 pocillos.

50

Preparación de compuestos

Los compuestos se solubilizan en dimetilsulfóxido (DMSO). Los compuestos en general se ensayan en concentraciones en el intervalo de 30-0,014 μM . Los testigos incluyen muestras de células solo con medio, muestras de células solo con DMSO (sin compuesto), y muestras de células con compuesto de referencia 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidrato (patente de EE.UU. n° 5,352,784; ejemplo 91) en cada placa. La disolución del compuesto de ensayo se añade en concentración 7,5 mM al primer pocillo de una placa de dosificación y se hacen diluciones seriadas de 3 veces para las 7 concentraciones posteriores en DMSO. Después se añade medio RPMI completo a las diluciones de compuesto de ensayo con el fin de alcanzar una concentración de compuesto final 2 veces mayor (60-0,028 μM) que el intervalo de concentración final ensayado.

Incubación

La disolución de compuesto después se añade a los pocillos que contienen la suspensión de CMSP, llevando las concentraciones de los compuestos de ensayo al intervalo deseado (normalmente 30-0,014 μM) y la concentración de DMSO al 0,4%. La concentración final de la suspensión de CMSP es 2×10^6 células/ml. Las placas se cubren con tapas de plástico estériles, se mezclan suavemente y después se incuban durante 18 a 24 h a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Separación

Después de incubación las placas se centrifugan durante 10 min a 1000 rpm (aproximadamente 200 x g) a 4°C. Placas de 96 pocillos 4-plex Human Panel MSD MULTI-SPOT se recubren con anticuerpos de captura adecuados mediante MesoScale Discovery, Inc. (MSD, Gaithersburg, MD). Los líquidos sobrenadantes del cultivo exentos de células se separan y se transfieren a placas MSD. Típicamente se ensayan las muestras recientes, aunque se pueden mantener de -30 a -70°C hasta el análisis.

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

Las placas MSD MULTI-SPOT contienen en cada pocillo anticuerpos de captura para el TNF- α humano y el IFN- α humano que se han aplicado previamente como recubrimiento en puntos específicos. Cada pocillo contiene 4 puntos: un punto de anticuerpo de captura de TNF- α humano (MSD), un punto de anticuerpo de captura de IFN- α humano (PBL Biomedical Laboratories, Piscataway, NJ), y dos puntos de albúmina de suero bovino inactivo. La pareja de anticuerpo de detección y captura de TNF- α humano es de MesoScale Discovery. El anticuerpo de múltiples subtipos de IFN- α humano (PBL Biomedical Laboratories) captura todos los subtipos de IFN- α excepto el IFN- α F (IFNA21). Las referencias consisten en TNF- α recombinante humano (R&D Systems, Minneapolis, MN) y IFN- α (PBL Biomedical Laboratories). Se añaden las muestras y referencias separadas en el momento del análisis a cada placa de MSD. Se usan dos anticuerpos de detección de IFN- α humano (n° de catálogo 21112 y 21100, PBL) en una relación de 2 a 1 (peso:peso) entre sí para determinar las concentraciones de IFN- α . Los anticuerpos de detección específicos de citoquinas se marcan con el reactivo SULFO-TAG (MSD). Después de añadir anticuerpos de detección marcados con SULFO-TAG a los pocillos, se leen los niveles de electroquimioluminiscencia de cada pocillo usando un lector SECTOR HTS READER de MSD. Los resultados se expresan en pg/ml tras el cálculo con referencias de citoquinas conocidas.

Datos de ensayo y análisis

En total, los resultados de datos del ensayo consisten en valores de concentraciones de TNF- α o IFN- α (eje y) en función de una concentración de compuesto (eje x).

Se lleva a cabo un aumento de escala por placa en un experimento dado dirigido a reducir la variabilidad de una placa a otra asociada dentro del mismo experimento. Primero, se resta de cada lectura la mayor de la mediana de DMSO (pocillos testigo con DMSO) o el nivel basal experimental (normalmente 20 pg/ml para el IFN- α y 40 pg/ml para el TNF- α). Los valores negativos que pueden resultar de la resta de los niveles basales se ajustan a cero. Cada placa dentro de un experimento dado tiene un compuesto de referencia que sirve como testigo. Este testigo se usa para calcular la mediada esperada del área bajo la curva a lo largo de todas las placas en el ensayo. Se calcula un factor de aumento de escala por placa para cada placa como una relación del área del compuesto de referencia en la placa particular a la mediana del área esperada para el experimento entero. Después los datos de cada placa se multiplican por el factor de aumento de escala por placa para todas las placas. Solo se dan los datos de las placas que llevan un factor de aumento de escala entre 0,5 y 2,0 (para ambas citoquinas IFN- α , TNF- α). Los datos de las placas con factores de aumento de escala fuera del intervalo mencionado antes se vuelven a ensayar hasta que lleven factores de escala dentro del intervalo mencionado antes. El compuesto de referencia usado es el 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidrato (patente de EE.UU. n° 5,352,784; ejemplo 91). La mediana del área esperada es la mediana del área a lo largo de todas las placas que forman parte de un experimento dado.

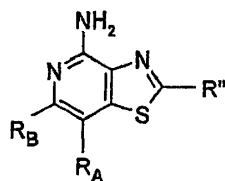
También se puede llevar a cabo un segundo aumento de escala para reducir la variabilidad entre experimentos (a lo largo de múltiples experimentos). Todos los valores con el nivel basal restado se multiplican por una proporción de

5 ajuste individual para disminuir la variabilidad de un experimento a otro. La proporción de ajuste es el área del compuesto de referencia en el nuevo experimento dividido entre el área esperada del compuesto de referencia basado en una media de los experimentos previos (lecturas sin ajustar). Esto da como resultado el aumento de escala de la lectura (eje y) para los nuevos datos sin cambiar la forma de la curva de dosis-respuesta. El compuesto de referencia usado es el 2-[4-amino-2-etoximetil-6,7,8,9-tetrahidro- α,α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etanol hidrato (patente de EE.UU. nº 5.352.784; ejemplo 91) y el área esperada es la suma de las medianas de los valores de dosis de experimentos previos.

10 La concentración mínima eficaz se calcula basándose en los resultados ajustados con la referencia y con el nivel basal restado, para un experimento y compuesto dado. La concentración mínima eficaz (μ molar) es la concentración de compuesto ensayado más baja que induce una respuesta frente a una concentración de citoquinas fijada para la citoquina ensayada (normalmente 20 pg/ml para el IFN- α y 40 pg/ml para el TNF- α). La respuesta máxima es la cantidad máxima de citoquinas (pg/ml) producida en la dosis-respuesta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en donde:

- 5 RA y RB considerados juntos forman un anillo de benceno condensado o anillo de piridina condensado en donde el anillo de benceno o el anillo de piridina están sustituidos por un grupo -O-R₃, o sustituidos por un grupo -O-R₃ y un grupo R, en donde el grupo -O-R₃ está en la posición 7;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- Z-Y-R₄,
 10 -Z-Y-X-Y-R₄,
 -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄,
 -Z-R₅,
 -Z-Het,
 -Z-Het'-R₄, y
 15 -Z-Het'-Y-R₄;

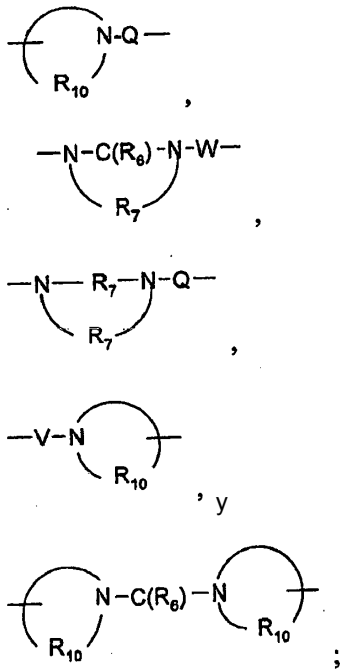
R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo;

R'' es hidrógeno, -R₄, -X-R₄, -X-Y'-R₄, o -X-R₅';

Z se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

- 20 Y se selecciona del grupo que consiste en:

- S(O)₀₋₂-,
 -S(O)₂-N(R₈)-,
 -C(R₆)-,
 -C(R₆)-O-,
 25 -O-C(R₆)-,
 -O-C(O)-O-,
 -N(R₈)-Q-,
 -C(R₆)-N(R₈)-,
 -O-C(R₆)-N(R₈)-,
 30 -C(R₆)-N(OR₉)-,
 -O-N(R₈)-Q-,
 -O-N=C(R₄)-,
 -C(=N-O-R₈)-,
 -CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-,



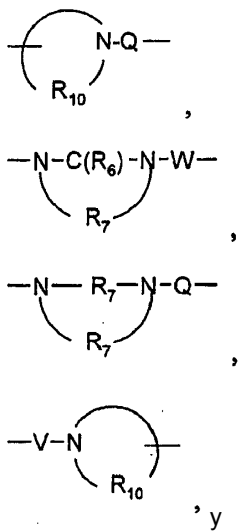
5

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

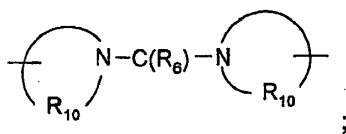
- O-,
- S(O)₀₋₂-,
- S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- C(R₆)-O-,
- O-C(R₆)-,
- O-C(O)-O-,
- N(R₈)-Q-,
- C(R₆)-N(R₈)-,
- O-C(R₆)-N(R₈)-,
- C(R₆)-N(OR₉)-,

10

15



20



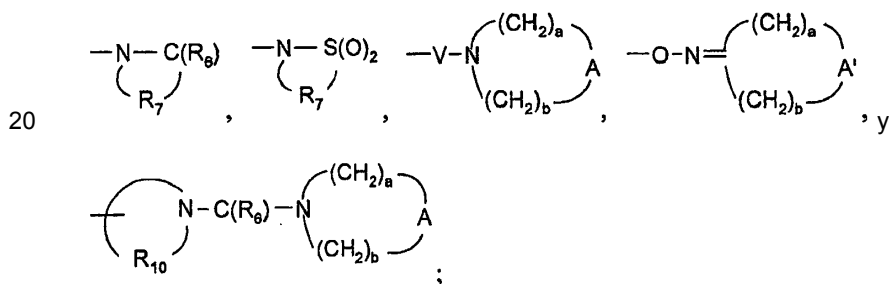
Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

5 Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

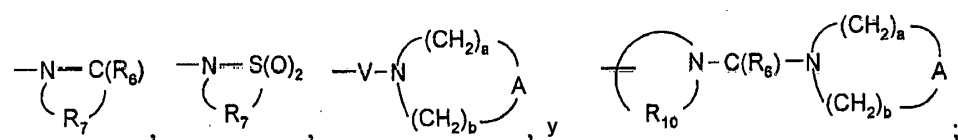
10 X se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno en donde los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno, o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos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

15 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarileno y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarileno, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarileno y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



R_{5'} se selecciona del grupo que consiste en:



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

25 R₇ es alquilenilo C₂₋₇;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈;

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

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

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

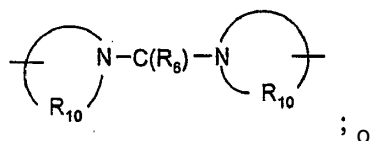
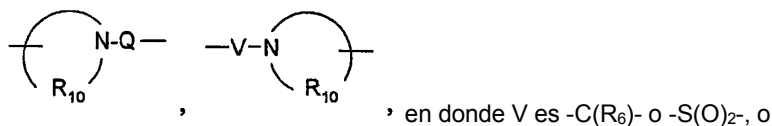
V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-;

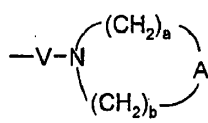
W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7;

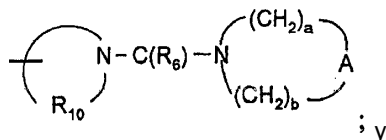
con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

R₃ es -Z-Het, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄ y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o

5 R₃ es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄ y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₆)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,




 , en donde V es -C(R₆)- o -S(O)₂-, o


 ; y

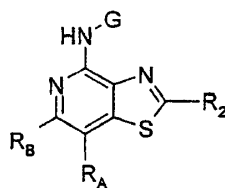
con la condición además de que Y también puede ser -O- cuando:

Y está unido a R₄ y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

Y está unido a Z y X y X es arileno o heteroarileno;

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de fórmula VII:



VII

en donde:

20 R_A y R_B considerados juntos forman un anillo de benceno condensado o anillo de piridina condensado en donde el anillo de benceno o el anillo de piridina están sustituidos por un grupo -O-R₃, o sustituidos por un grupo -O-R₃ y un grupo R, en donde el grupo -O-R₃ está en la posición 7;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

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

- Z-Het,
- Z-Het'-R₄, y
- Z-Het-Y-R₄;

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

5 G se selecciona del grupo que consiste en:

- C(O)-R',
- α-aminoacilo,
- α-aminoacil-α-aminoacilo,

- C(O)-O-R',
- 10 -C(O)-N(R''')R',
- C(=NY₁)-R',
- CH(OH)-C(O)-OY₁,
- CH(O-alquil C₁₋₄)Y₀,
- CH₂Y₂, y
- 15 -CH(CH₃)Y₂;

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

20

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

Y₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y bencilo;

25 Y₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, carboxi-(alquilenilo C₁₋₆), amino-alquilenilo C₁₋₄, mono-N-(alquil C₁₋₆)-amino-(alquilenilo C₁₋₄) y di-N,N-(alquil C₁₋₆)-amino-(alquilenilo C₁₋₄);

Y₂ se selecciona del grupo que consiste en mono-N-(alquil C₁₋₆)-amino, di-N,N-(alquil C₁₋₆)-amino, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y 4-(alquil C₁₋₆)-piperazin-1-ilo;

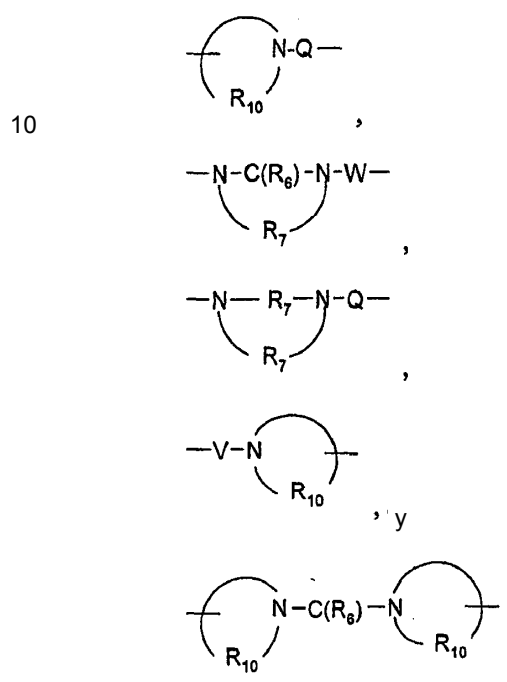
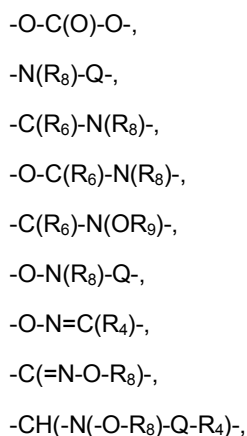
R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- 30 -R₄,
- X-R₄,
- X-Y'-R₄, y
- X-R₅';

35 Z se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquilenilo y alquileno, en donde el alquilenilo, alquilenilo y alquileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

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

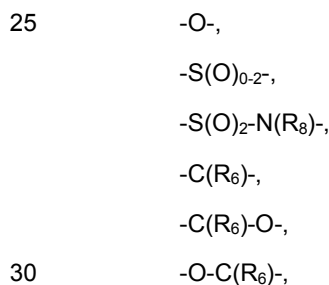


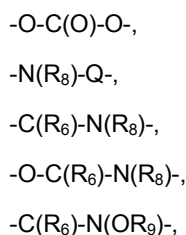
15 Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

20 Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

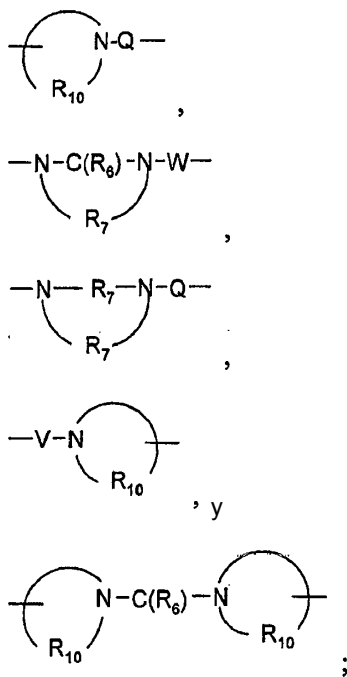
X se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno en donde los grupos alquilenilo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno, o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos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

Y' se selecciona del grupo que consiste en:





5

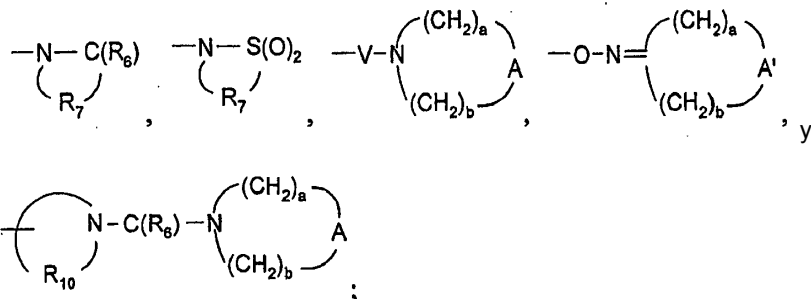


10

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alqueniilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;

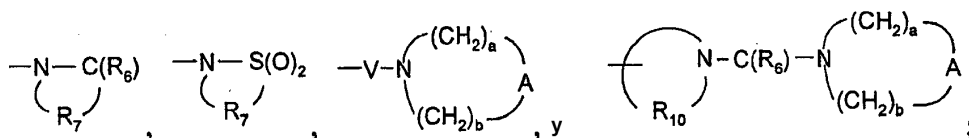
15

R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



20

R₅' se selecciona del grupo que consiste en:



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

R₇ es alquileo C₂₋₇;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

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

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

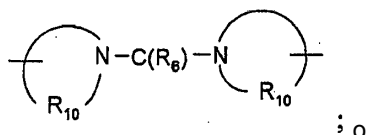
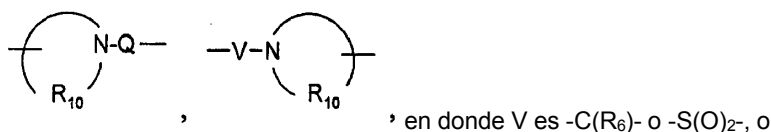
10 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉)-;

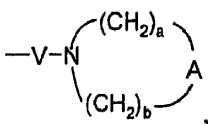
V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-;

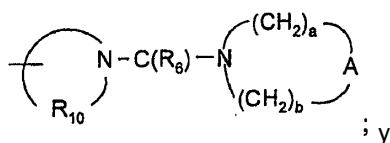
W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7; con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

15 R₃ es -Z-Het, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄ y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het ; o

R₃ es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄ y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,



20 R₃ es -Z-R₅ y R₅ es  , en donde V es -C(R₆)- o -S(O)₂-, o



con la condición además de que Y también puede ser -O- cuando:

Y está unido a R₄ y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

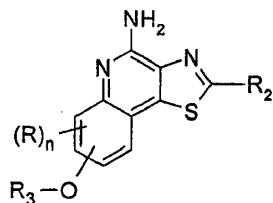
25 Y está unido a Z y X y X es arileno o heteroarileno;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto o sal según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R_A y R_B considerados juntos forman un anillo de benceno condensado en donde el anillo de benceno está sustituido con un grupo -O-R₃, o sustituido con un grupo -O-R₃ y un grupo R, en donde el grupo -O-R₃ está en la posición 7.

30

4. Un compuesto de fórmula II:



II

en donde el grupo $-O-R_3$ está en la posición 7 y:

R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 $-Z-Y-R_a$,
 $-Z-Y-X-Y-R_a$,
 $-Z-Y-X-Y-X-Y-R_a$,
 $-Z-R_5$,
 $-Z-Het$,
- 10 $-Z-Het'-R_4$, y
 $-Z-Het'-Y-R_4$;

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

n es 0 ó 1;

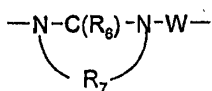
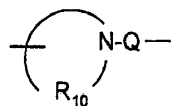
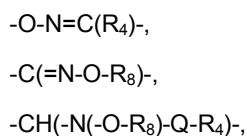
R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 $-R_4$,
 $-X-R_4$,
 $-X-Y'-R_4$, y
 $-X-R_5'$;

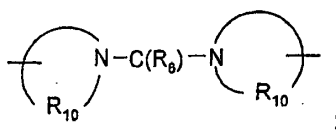
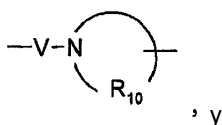
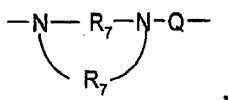
20 Z se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno y alquinileno, en donde el alquilenilo, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos $-O-$;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

- $-S(O)_{0-2}-$,
 $-S(O)_2-N(R_8)-$,
 $-C(R_6)-$,
- 25 $-C(R_6)-O-$,
 $-O-C(R_6)-$,
 $-O-C(O)-O-$,
 $-N(R_8)-Q-$,
 $-C(R_6)-N(R_8)-$,
- 30 $-O-C(R_6)-N(R_8)-$,
 $-C(R_6)-N(OR_9)-$,
 $-O-N(R_8)-Q-$,



5



10

Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

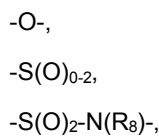
Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

15

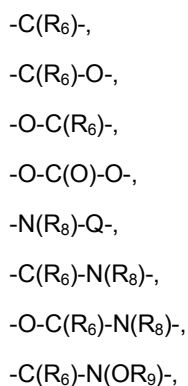
X se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno en donde los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno, o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos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

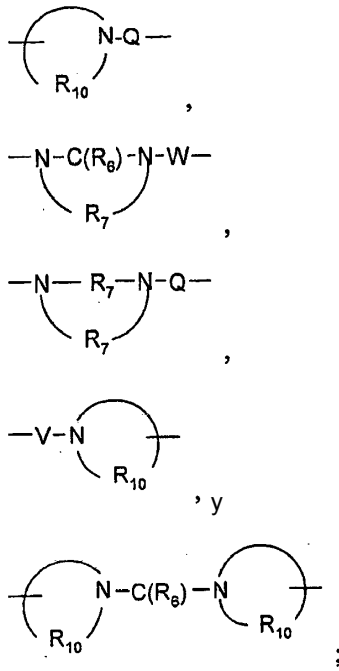
Y' se selecciona del grupo que consiste en:

20



25



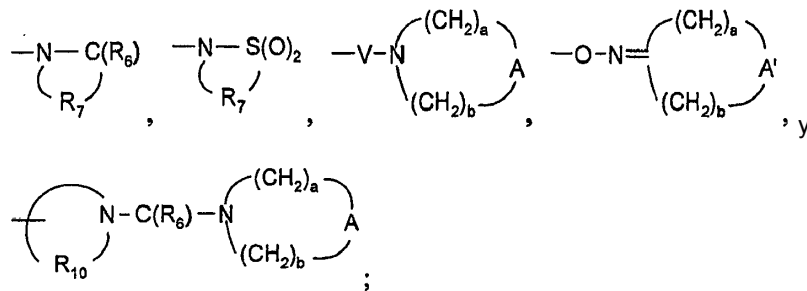


5

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniolo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueniolo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alqueniolo, alquinilo y heterociclilo, oxo;

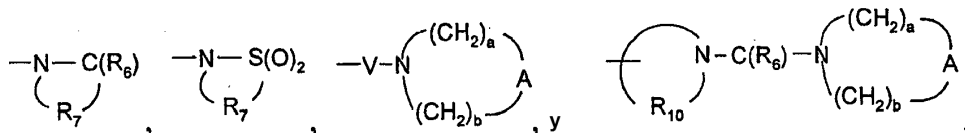
10

R₅ se selecciona del grupo que consiste en:



15

R_{5'} se selecciona del grupo que consiste en:



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

20 R₇ es alquilenol C₂₋₇;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxilalquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquilenol C₃₋₈;

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

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

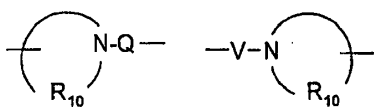
Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉)-;

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

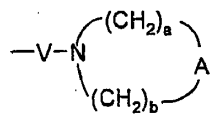
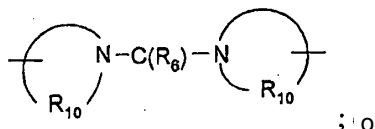
W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7; con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

R₃ es -Z-Het, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄ y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o

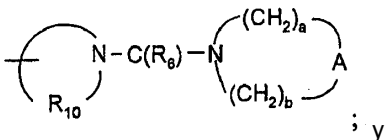
10 R₃ es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄ y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,



, en donde V es -C(R₆)- o -S(O)₂-, o



R₃ es -Z-R₅ y R₅ es , en donde V es -C(R₆)- o -S(O)₂-, o



15

con la condición además de que Y también puede ser -O- cuando:

Y está unido a R₄ y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

Y está unido a Z y X y X es arileno o heteroarileno;

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

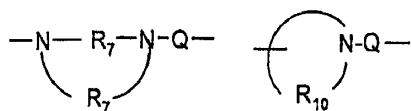
5. Un compuesto o sal según la reivindicación 4, en donde n es 0.

6. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 y 5 o reivindicación 3 como dependiente de la reivindicación 2, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoialquilenilo y hidroxialquilenilo.

25 7. Un compuesto o sal según la reivindicación 6, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, etoximetilo, metoximetilo y 2-metoxietilo.

8. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R₃ es -Z-Y-R₄ o -Z-Y-X-Y-R₄.

9. Un compuesto o sal según la reivindicación 8, en donde Y es -N(R₈)-Q-,



, o -C(O)-; en donde

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

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

R₇ es alquileo C₂₋₃;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y (alcoxi C₁₋₄)-(alquilenilo C₁₋₄);

5 R₁₀ es alquileo C₃₋₆; y

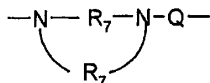
R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarilenilo, heteroarilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo;

en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, halógeno y arilo;

10 en donde el arilo, heteroarilo y arilalquilenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi;

y en donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo.

10. Un compuesto o sal según la reivindicación 8, en donde Y es -N(R₈)-Q- o



; en donde

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

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

R₇ es alquileo C₂₋₃;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y (alcoxi C₁₋₄)-(alquilenilo C₁₋₄); y

20 R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarilenilo, heteroarilalquilenilo, heteroarilo y heterociclilo;

en donde el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi y arilo;

en donde el arilo y arilalquilenilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, dialquilamino y alcoxi; y

25 en donde el heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes alquilo.

11. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Y es -N(R₈)-Q-.

12. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde Q es -C(O)-, -S(O)₂- o -C(R₆)-N(R₈)-.

30 13. Un compuesto o sal según la reivindicación 12, en donde R₈ es hidrógeno y R₄ es alquilo C₁₋₄, o fenilo que está no sustituido o sustituido con metoxi y R₈ es hidrógeno.

14. Un compuesto o sal según la reivindicación 11, en donde Q es un enlace, R₄ es heterociclilo que está no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo y R₈ es alquilo C₁₋₄.

15. Un compuesto o sal según la reivindicación 8, en donde:

35 R₃ es -Z-Y-R₄, en donde Y es -O- y R₄ es fenilo que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, ciano, alcoxi, nitro y halogenoalquilo; o

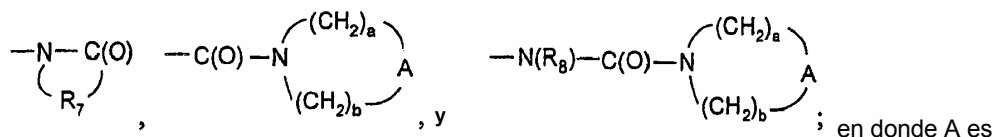
R₃ es -Z-Y-X-Y_c-R₄, en donde Y es -O-, X es fenileno y Y_c-R₄ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo, -C(O)-O-alquilo, -S-alquilo, -NH-C(O)-alquilo, -C(O)-NH₂ y -S(O)₂-NH₂.

16. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R₃ es -Z-R₅.

17. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o reivindicación 16, en donde R₅:

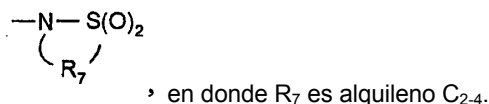
40

(a) se selecciona del grupo que consiste en:



-O-, -CH₂-, o -S(O)₂-; R₇ es alquileo C₂₋₄; R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y a y b son cada uno independientemente 1, 2, ó 3; o

5 (b) es



18. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R₃ es -Z-Het o -Z-Het'-R₄.

10 19. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o reivindicación 18 en donde Het y Het' se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en las formas monovalentes y divalentes de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, 1,3-dioxolaniilo, azetidiniilo, pirrolidiniilo, piperidiniilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, 1,1-dioxotiomorfoliniilo, tiazolidiniilo, azepaniilo, 1,4-oxazepaniilo, diazepaniilo, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo, 3-azabicyclo[3,2,2]non-3-ilo y piperaziniilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes.

15 20. Un compuesto o sal según la reivindicación 19, en donde Het y Het' se seleccionan respectivamente del grupo que consiste en las formas monovalentes y divalentes de pirrolidiniilo, piperidiniilo y morfoliniilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes.

20 21. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde Het está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxialquilenoxialquilenilo y dialquilamino.

22. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde R₄ es heterociclilo.

23. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R₃ es -Z-Het'-Y-R₄.

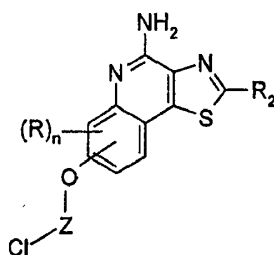
25 24. Un compuesto o sal según la reivindicación 23, en donde Het' se selecciona del grupo que consiste en la forma divalente de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, 1,3-dioxolaniilo, pirrolidiniilo, piperidiniilo, morfoliniilo, tiomorfoliniilo, tiazolidiniilo, azepaniilo, diazepaniilo, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo y piperaziniilo.

25. Un compuesto o sal según la reivindicación 23 o reivindicación 24, en donde -Y-R₄ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-alquilo, -C(O)-O-H, -C(O)-O-alquilo, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-alquilo y -NH-C(O)-alquilo.

30 26. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde Z es alquileo opcionalmente interrumpido con uno o más grupos -O-.

27. Un compuesto o sal según la reivindicación 26, en donde Z se selecciona del grupo que consiste en alquileo C₁₋₆ y -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-.

28. Un compuesto de fórmula X:



X

en donde el grupo -O-Z-Cl está en la posición 7 y:

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxi, halógeno y trifluorometilo;

n es 0 ó 1;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

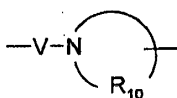
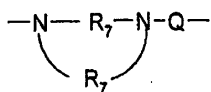
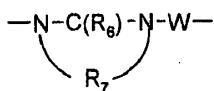
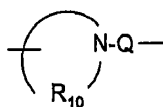
- 5 -R₄,
 -X-R₄,
 -X-Y'-R₄, y
 -X-R₅';

10 Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

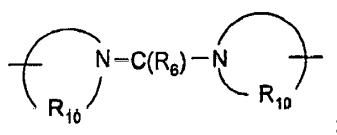
X se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno y heterociclileno en donde los grupos alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileno, heteroarileno, o heterociclileno y opcionalmente interrumpidos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

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 -O-,
 -S(O)₀₋₂-,
 -S(O)₂-N(R₈)-,
 -C(R₆)-,
 -C(R₆)-O-,
 20 -C-C(R₆)-,
 -O-C(O)-O-,
 -N(R₈)-Q-,
 -C(R₆)-N(R₈)-,
 -O-C(R₆)-N(R₈)-,
 25 -C(R₆)-N(OR₉)-,

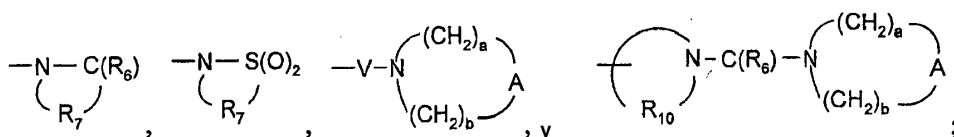


, y



5 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alqueniilo, alquinilo y heterociclilo, oxo;

10 R₅' se selecciona del grupo que consiste en:



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

R₇ es alquilenilo C₂₋₇;

15 R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈;

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

20 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -CCR₆-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉)-;

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

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

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

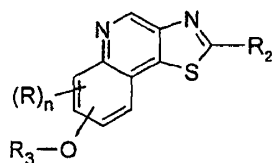
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

25 29. Un compuesto o sal según la reivindicación 28, en donde n es 0 y R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilenilo y hidroxialquilenilo.

30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 31. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una composición farmacéutica según la reivindicación 30, para tratar una enfermedad vírica o neoplásica o inducir la biosíntesis de citoquinas in vivo.

32. Un compuesto de fórmula XII:



XII

en donde el grupo -O-R₃ está en la posición 7 y:

R₃ se selecciona del grupo que consiste en:

- Z-Y-R₄,
- Z-Y-X-Y-R₄,
- Z-Y-X-Y-X-Y-R₄,
- Z-R₅,
- Z-Het,
- Z-Het'-R₄, y
- Z-Het'-Y-R₄;

5

R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxi, halógeno y trifluorometilo;

n es 0 ó 1;

10 R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- R₄,
- X-R₄,
- X-Y'-R₄, y
- X-R₅';

15 Z se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno y alquinileno, en donde el alquileno, alquenileno y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y se selecciona del grupo que consiste en:

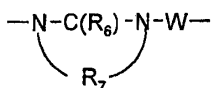
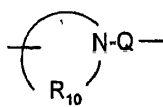
- S(O)₀₋₂-,
- S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- C(R₆)-O-,
- O-C(R₆)-,
- O-C(O)-O-,
- N(R₈)-Q-,

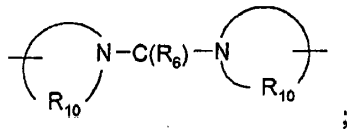
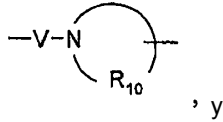
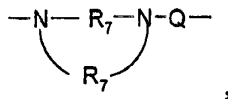
20

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

30

- C(=N-O-R₈)-,
- CH(-N(-O-R₈)-Q-R₄)-,





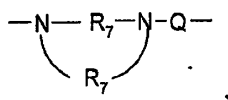
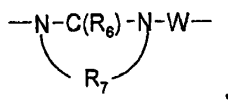
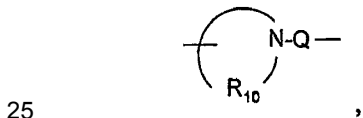
5 Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

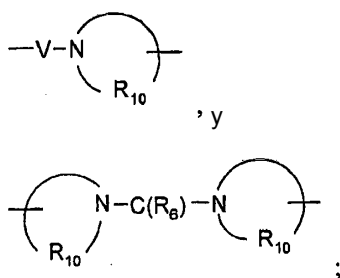
Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino y oxo;

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

Y' se selecciona del grupo que consiste en:

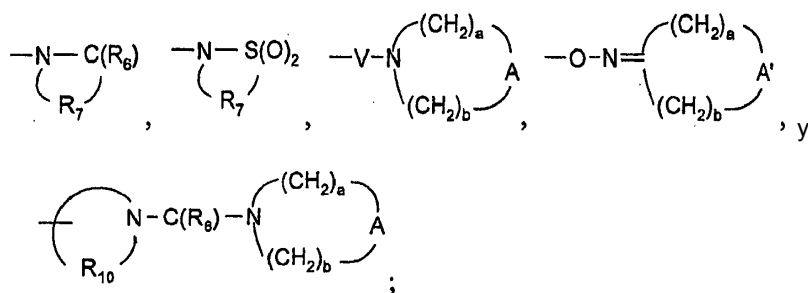
- O-,
- 15 -S(O)₀₋₂-,
- S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- C(R₆)-O-,
- O-C(R₆)-,
- 20 -O-C(O)-O-,
- N(R₈)-Q-,
- C(N)-N(R₈)-,
- O-C(R₆)-N(R₈)-,
- C(R₆)-N(OR₉)-,



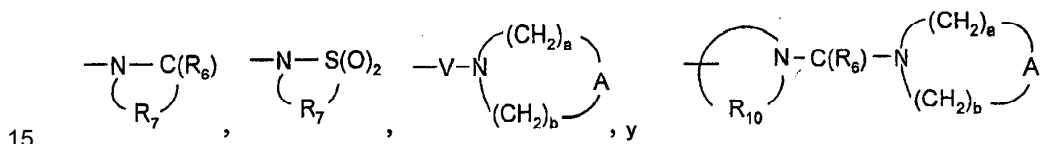


5 R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, alquilarilenilo, heteroarilo, heteroarilalquilenilo, heteroariloxialquilenilo, alquilheteroarilenilo y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi y en el caso de alquilo, alqueno, alquino y heterociclilo, oxo;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en:



R_5' se selecciona del grupo que consiste en:



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

R_7 es alqueno C_{2-7} ;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, hidroxialquilenilo, alcoxialquilenilo, arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo;

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

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

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

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

25 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂₋₆-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O- y -C(R₆)-N(OR₉)-;

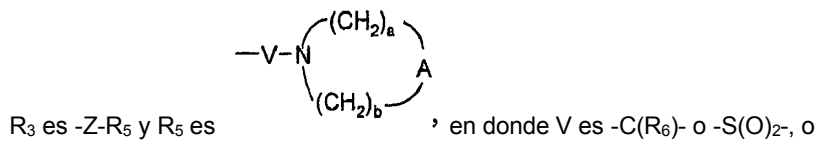
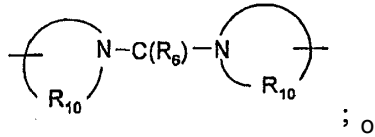
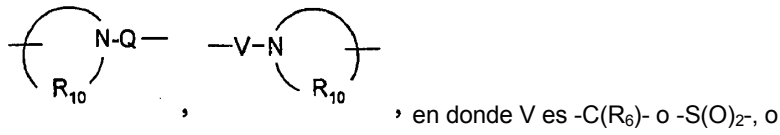
V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)- y -S(O)₂-;

W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)- y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7; con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

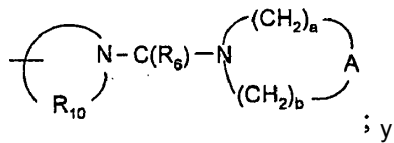
30 R_3 es -Z-Het-, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄ y Z está unido a un átomo distinto de N en Het o Het'; o

R_3 es -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, o -Z-Y-X-Y-X-Y-R₄ y el grupo Y unido a Z es -S(O)₂-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -

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



R_3 es $-Z-R_5$ y R_5 es



5

con la condición además de que Y también puede ser $-O-$ cuando:

Y está unido a R_4 y R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo y heteroarilo, en donde el arilo y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes; o

Y está unido a Z y X y X es arileno o heteroarileno;

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.