

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 477**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2004 E 04794092 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 1673087**

54 Título: **Imidazoquinolinas sustituidas con alcoxi**

30 Prioridad:

03.10.2003 US 508634 P

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

31.08.2015

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY
(100.0%)
3M Center P.O. Box 33427
St. Paul, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**LINDSTROM, KYLE J.;
MERRILL, BRYON A.;
HARALDSON, CHAD A.;
RICE, MICHAEL J.;
KSHIRSAGAR, TUSHAR A.;
HEPPNER, PHILIP D.;
WURST, JOSHUA R.;
NIWAS, SHRI y
JOHANNESSEN, SARAH C.**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 544 477 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazoquinolinas sustituidas con alcoxi

5 **Referencia cruzada a una solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de patente US-60/508634, presentada el 3 de octubre de 2003, que se incorpora por referencia en la presente memoria.

10 **Antecedentes**

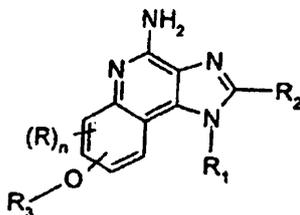
En la década de los 50 del siglo pasado, se desarrolló el sistema de anillo 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, y se sintetizó la 1-(6-metoxi-8-quinolinil)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina para su posible uso como agente antipalúdico. Posteriormente, se ha notificado la síntesis de varias 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinas sustituidas. Por ejemplo, se sintetizó la 1-[2-(4-piperidil)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina como posible agente anticonvulsivo y cardiovascular. También se han notificado varias 2-oxoimidazo[4,5-*c*]quinolinas.

Posteriormente, se ha descubierto que algunas 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-aminas y derivados 1-sustituidos y 2-sustituidos de las mismas pueden ser útiles como agentes antivíricos, broncodilatadores e inmunomoduladores. Posteriormente, se sintetizaron algunos compuestos sustituidos de 1*H*-imidazo [4,5-*c*] piridin-4-amina, quinolin-4-amina, tetrahidroquinolin-4-amina, naftiridin-4-amina, y tetrahidronaftiridin-4-amina así como determinados análogos de compuestos de tiazolo y oxazolo, y se descubrió que eran útiles como modificadores de la respuesta inmune (IRM), convirtiéndolos en útiles para el tratamiento de una variedad de trastornos.

25 Existe un interés continuado y una necesidad de compuestos que tengan la capacidad de modular la respuesta inmune, mediante inducción de la biosíntesis de citocinas u otros mecanismos.

Sumario

30 Se ha descubierto ahora una nueva clase de compuestos útiles para modular la biosíntesis de citocinas. En un aspecto, la presente invención proporciona este tipo de compuestos, que tienen la Fórmula II:



II

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

Los compuestos de la presente invención son útiles como modificadores de la respuesta inmune (IRM) debido a su capacidad para inducir o inhibir la biosíntesis de citocinas (por ejemplo, inducir o inhibir la biosíntesis o la producción de una o más citocinas) y modular de otra forma la respuesta inmune cuando se administra a animales. Los compuestos se pueden someter a ensayo según los procedimientos de ensayo descritos en la Sección de Ejemplos. Los compuestos se pueden someter a ensayo de inducción de la biosíntesis de citocinas incubando células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en un cultivo con el compuesto o compuestos en un intervalo de concentraciones de 30 a 0,014 μ M y analizar la presencia de interferón (α) o factor de necrosis tumoral (α) en el sobrenadante del cultivo. Los compuestos se pueden someter a ensayo de inhibición de la biosíntesis de citocinas incubando la línea celular de macrófago de ratón Raw 264.7 en un cultivo con el compuesto o compuestos a una concentración única de, por ejemplo, 5 μ M, y analizar la presencia de factor de necrosis tumoral (α) en el sobrenadante del cultivo. La capacidad de modular la biosíntesis de citocinas, por ejemplo, inducir la biosíntesis de una o más citocinas, convierte los compuestos en útiles para el tratamiento de dolencias tales como enfermedades víricas y enfermedades neoplásicas, que son responsables de este tipo de cambios en la respuesta inmune.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos modificadores de la respuesta inmune, y el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para inducir o inhibir la biosíntesis de citocinas en un animal, tratar una enfermedad vírica en un animal, tratar una enfermedad vírica en un animal, y tratar una enfermedad neoplásica en un animal.

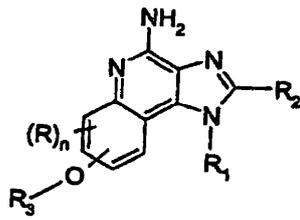
55 Tal como se usa en la presente memoria, “un”, “uno”, “el”, “al menos uno”, y “uno o más” se usan indistintamente.

Los términos “que comprende” y variaciones de los mismos no tienen un significado limitativo cuando estos términos aparecen en la descripción y en las reivindicaciones.

5 El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada realización descrita ni cada implementación de la presente invención. La descripción que se ofrece a continuación muestra de un modo más concreto las realizaciones ilustrativas. En la presente memoria también se proporciona una orientación mediante listas de ejemplos, ejemplos que pueden utilizarse en diversas combinaciones. En cada caso, la lista enumerada sirve únicamente de grupo representativo y no debe interpretarse como una lista exclusiva.

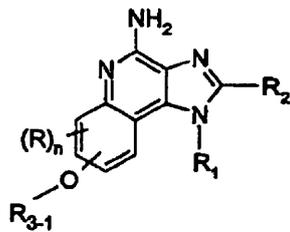
10 **Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas de la invención**

La presente invención proporciona este tipo de compuestos de las siguientes Fórmulas II-VIII:

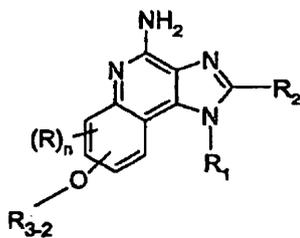


II

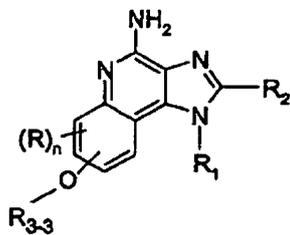
15



III

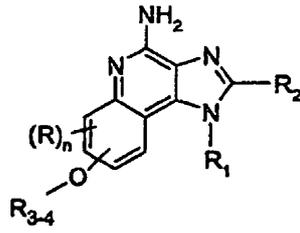


IV

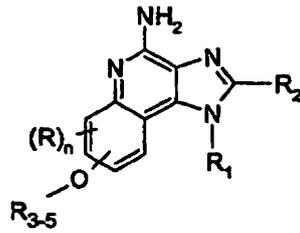


V

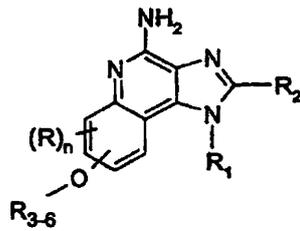
20



VI



VII



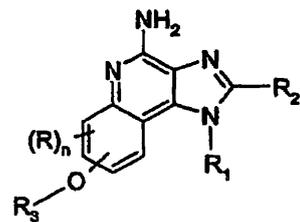
VIII

5

en donde R, R₁, R₂, R₃₋₁, R₃₋₂, R₃₋₃, R₃₋₄, R₃₋₅, R₃₋₆, y n como se definen a continuación; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Los compuestos de Fórmula VIII y sus sales son también útiles como compuestos intermedios en la preparación de los compuestos y sales de las Fórmulas II-VII.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (II):



II

15

en donde:

R₃ se selecciona del grupo que consiste en

20

-Z-Y-R₄,

-Z-Y-X-Y-R₄,

25

-Z-R₅,

-Z-Het,

-Z-Het'-R₄, y

-Z-Het'-Y-R₄;

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

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

10 n es 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en

-R₄,

15 -X-R₄,

-X-Y-R₄,

20 -X-Y-X-Y-R₄, y

-X-R₅;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en

25 -R₄,

-X-R₄,

30 -X-Y-R₄, y

-X-R₅;

35 X se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno, y heterociclileno en donde los grupos alquileo, 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

40 -S(O)₀₋₂-,

-S(O)₂-N(R₈)-,

45 -C(R₆)-,

-C(R₆)-O-,

-O-C(R₆)-,

50 -O-C(O)-O-,

-N(R₈)-Q-,

-C(R₆)-N(R₈)-,

55 -O-C(R₆)-N(R₈)-,

-C(R₆)-N(OR₉)-,

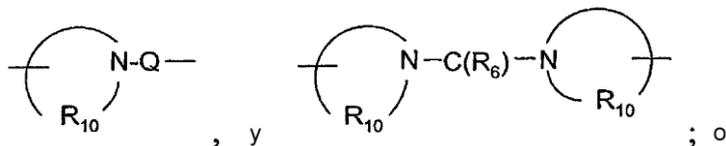
Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-C(R_6)-$, $-S(O)_{2-}$, $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, $-S(O)_{2-}N(R_8)-$, $-C(R_6)-O-$, y $-C(R_6)-N(OR_9)-$;

V se selecciona del grupo que consiste en $-C(R_6)-$, $-O-C(R_6)-$, $-N(R_8)-C(R_6)-$, y $-S(O)_{2-}$;

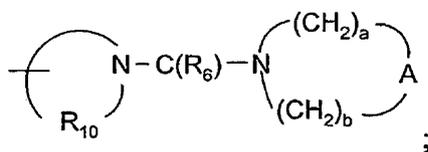
W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-C(O)-$, y $-S(O)_{2-}$; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que $a + b \leq 7$; con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando:

R_3 es $-Z-Het$, $-Z-Het'-R_4$, o $-Z-Het'-Y-R_4$; o

R_3 es $-Z-Y-R_4$ o $-Z-Y-X-Y-R_4$, y Y se selecciona de $-S(O)_{0,2-}$, $-S(O)_{2-}N(R_8)-$, $-C(R_6)-$, $-C(R_6)-O-$, $-C(R_6)-N(R_8)-$,

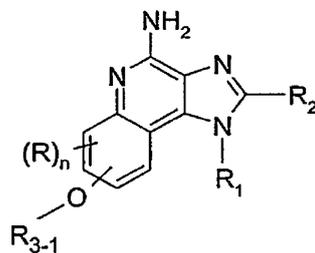


R_3 es $-Z-R_5$ y R_5 es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (III):

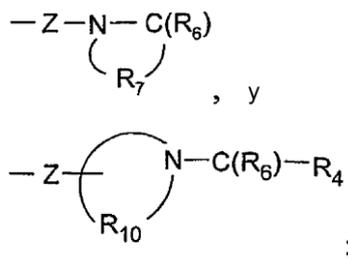


III

en donde:

R_{3-1} se selecciona del grupo que consiste en

$-Z-N(R_8)-C(R_6)-R_4$,



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

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

n es 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en

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

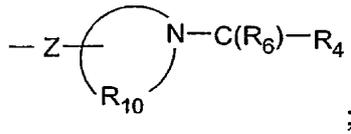
R₂ se selecciona del grupo que consiste en

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

25 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-;

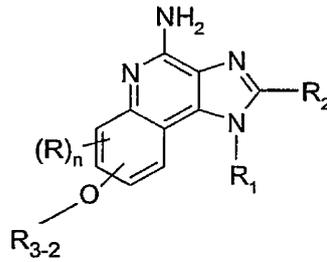
Y se selecciona del grupo que consiste en

- 30 -S(O)₀₋₂-,
 -S(O)₂-N(R₈)-,
 -C(R₆)-,
 35 -C(R₆)-O-,
 O-C(R₆)-,
 40 -O-C(O)-O-,
 -N(R₈)-Q-,
 -C(R₆)-N(R₈)-,
 45 -O-C(R₆)-N(R₈)-,
 -C(R₆)-N(OR₉)-,



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (IV):

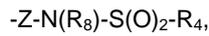


IV

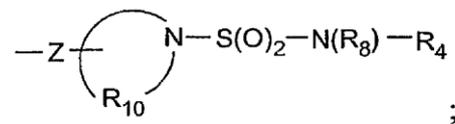
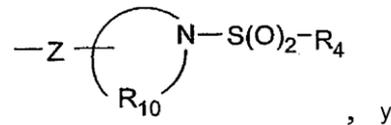
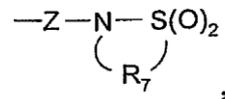
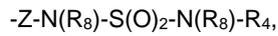
en donde:

10

R₃₋₂ se selecciona del grupo que consiste en



15



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

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

n es 0 o 1;

25

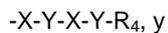
R₁ se selecciona del grupo que consiste en



30



35



R₂ se selecciona del grupo que consiste en

-R₄,

-X-R₄,

5

-X-Y-R₄, y

-X-R₅;

10 X se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquenileo, alquinileo, arileo, heteroarileo, y heterociclileo en donde los grupos alquileo, alquenileo, y alquinileo pueden estar opcionalmente interrumpidos o terminados con arileo, heteroarileo, o heterociclileo, y opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-;

Y se selecciona del grupo que consiste en

15

-S(O)₀₋₂-,

-S(O)₂-N(R₈)-,

-C(R₆)-,

-C(R₆)-O-,

-O-C(R₆)-,

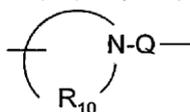
-O-C(O)-O-,

-N(R₈)-Q-,

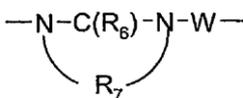
-C(R₆)-N(R₈)-,

-O-C(R₆)-N(R₈)-,

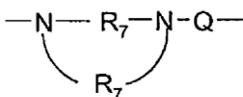
-C(R₆)-N(OR₉)-,



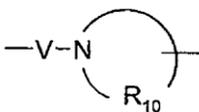
,



,

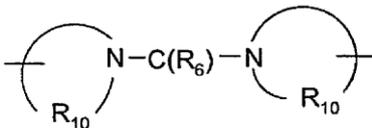


,



,

y



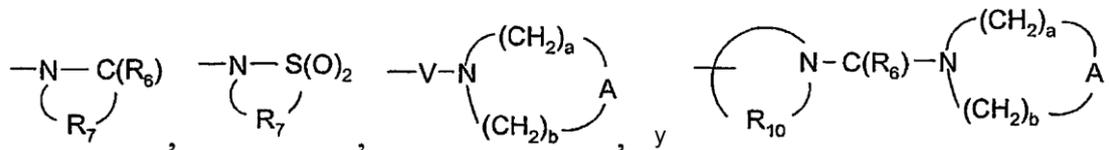
;

20 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrogeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquileo, ariloxialquileo, alquilarileo, heteroarilo, heteroarilalquileo, heteroariloxialquileo, alquilheteroarileo, y heterociclilo en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquileo, ariloxialquileo, alquilarileo, heteroarilo, heteroarilalquileo, heteroariloxialquileo, alquilheteroarileo, y heterociclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi,

arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alqueniilo, alquinilo, y heterociclilo, oxo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en

5



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

10 R₇ es alquilenilo C₂₋₇;

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

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

15

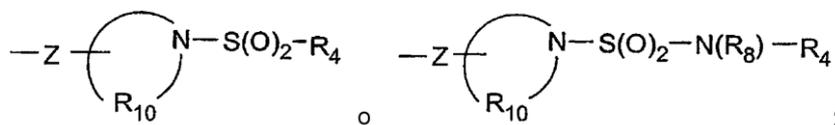
R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈;

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

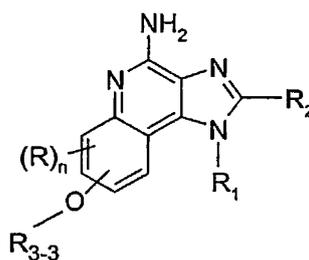
V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)-, y -S(O)₂-;

25 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 R₃₋₂ es



30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (V):



V

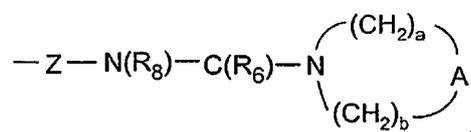
35

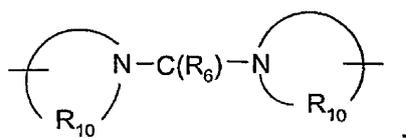
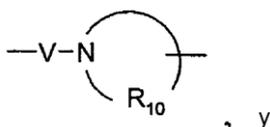
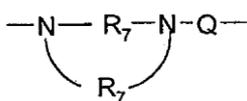
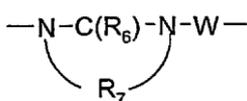
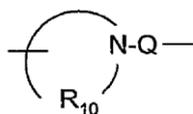
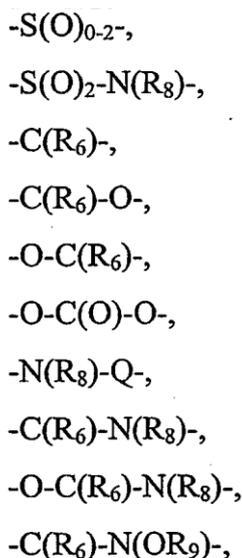
en donde:

R₃₋₃ se selecciona del grupo que consiste en

40

-Z-N(R₈)-C(R₆)-N(R₈)-W-R₄,



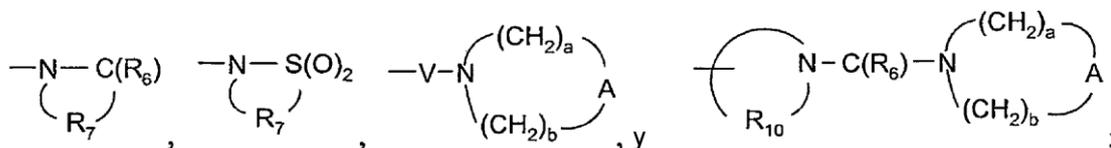


5

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrogeno, 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 por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo, y heterociclilo, oxo;

15

R₅ se selecciona del grupo que consiste en



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

R₇ es alquileo C₂₋₇;

5 R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilquilenilo, y arilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

10

A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -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)-;

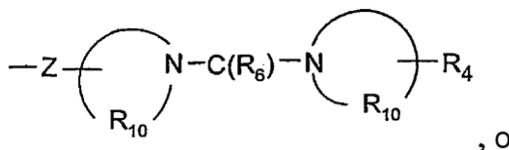
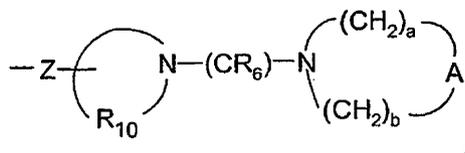
15

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

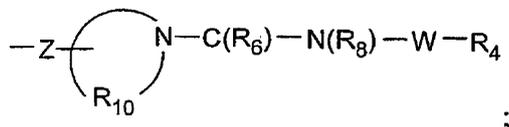
W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, y -S(O)₂-; y a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤7;

20

con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando R₃₋₃ es



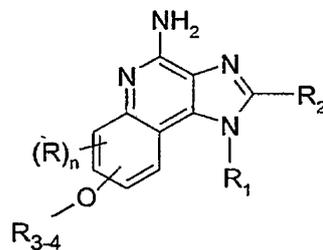
25



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (VI):



VI

35 en donde:

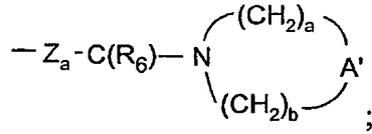
R₃₋₄ se selecciona del grupo que consiste en

-Z_a-C(R₆)-R₄,

40

-Z_a-C(R₆)-O-R₄,

$-Z_a-C(R_6)-N(R_8)-R_4$, y



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

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

10 n es 0 o 1;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en

15 - R_4 ,

-X- R_4 ,

-X-Y- R_4 ,

20 -X-Y-X-Y- R_4 , y

-X- R_5 ;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en

25

- R_4 ,

-X- R_4 ,

30 -X-Y- R_4 , y

-X- R_5 ;

35 X se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquenileno, alquinileno, arileno, heteroarileno, y heterociclileno en donde los grupos alquileo, 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

-S(O)₀₋₂-,

-S(O)₂-N(R_8)-,

-C(R_6)-,

-C(R_6)-O-,

-O-C(R_6)-,

-O-C(O)-O-,

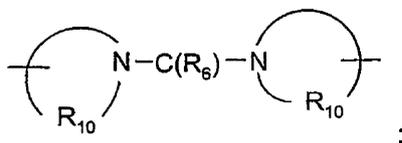
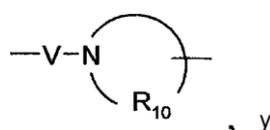
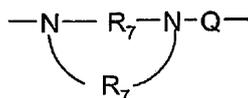
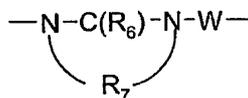
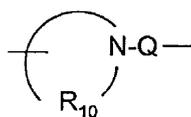
-N(R_8)-Q-,

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

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

40

-C(R_6)-N(OR₉)-,



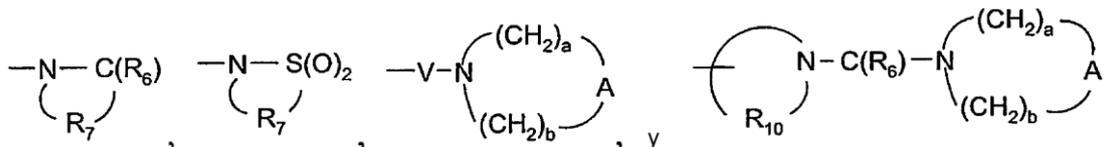
5

10

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrogeno, 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 por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo, y heterociclilo, oxo;

15

20 R₅ se selecciona del grupo que consiste en



25

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

R₇ es alquileno C₂₋₇;

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

30

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

R₁₀ es alquileno C₃₋₈;

35

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

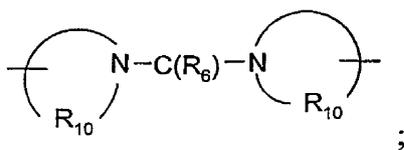
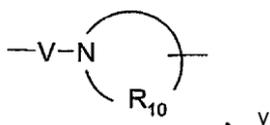
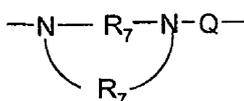
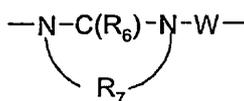
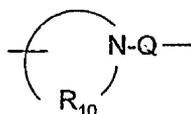
Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O-, y -C(R₆)-N(OR₉)-;

40

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

- 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)-,



5

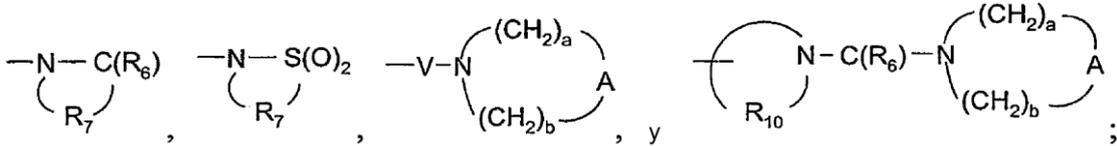
10

15

20

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 por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino, y heterociclilo, oxo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en



25

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

R₇ es alquileo C₂₋₇;

5 R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilquilenilo, y arilalquilenilo;

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

R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

10

A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -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-,

15

-C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O-, y -C(R₆)-N(OR₉)-;

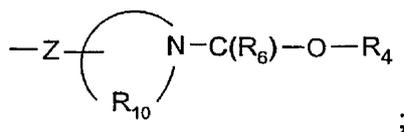
V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)-, y -S(O)₂;

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

20

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 R₃₋₅ es

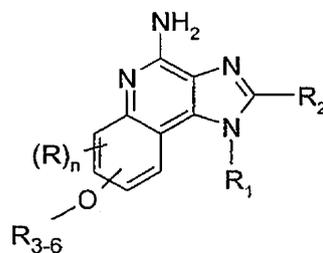


25

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (VIII):

30

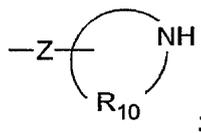


VIII

en donde:

35 R₃₋₆ se selecciona del grupo que consiste en

-Z-N(R₈)H, y



40

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

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

45

n es 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en

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

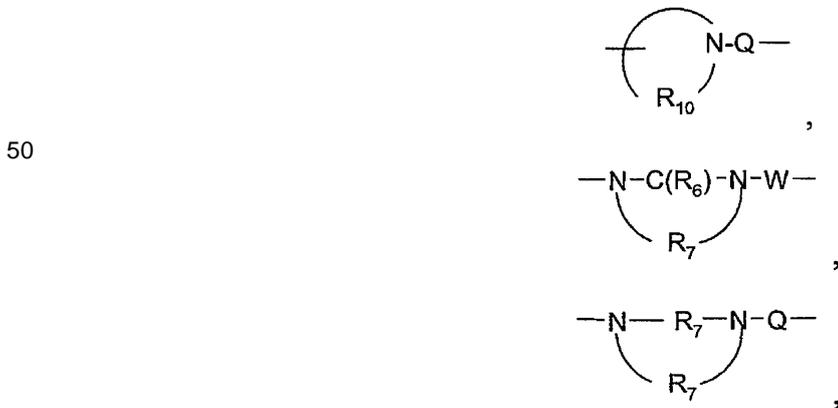
R₂ se selecciona del grupo que consiste en

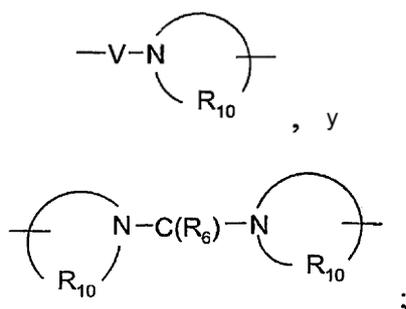
- 15 -R₄,
- X-R₄,
- X-Y-R₄, y
- 20 -X-R₅;

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

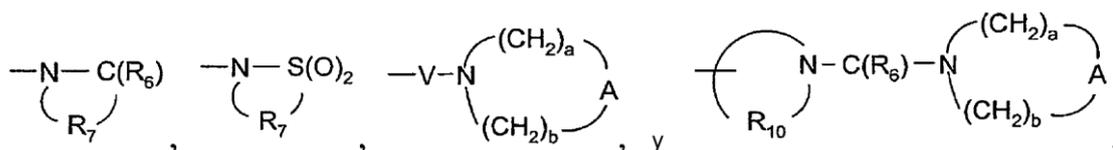
- 30 -S(O)₀₋₂-,
- S(O)₂-N(R₈)-,
- C(R₆)-,
- 35 -C(R₆)-O-,
- O-C(R₆)-,
- O-C(O)-O-,
- 40 -N(R₈)-Q-;
- C(R₆)-N(R₈)-,
- 45 -O-C(R₆)-N(R₈)-,
- C(R₆)-N(OR₉)-,





5 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrogeno, 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
 10 sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino, y heterociclilo, oxo;

15 R₅ se selecciona del grupo que consiste en



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

20 R₇ es alquilenilo C₂₋₇;

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

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

25 R₁₀ es alquilenilo C₃₋₈;

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

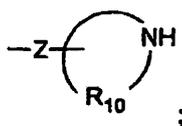
30 Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(R₆)-, -C(R₆)-C(R₆)-, -S(O)₂-,
 -C(R₆)-N(R₈)-W-, -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-O-, y -C(R₆)-N(OR₉)-;

35 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;

40 con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando R₃₋₆ es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Los compuestos de Fórmula VIII y sus sales son también útiles como compuestos intermedios en la preparación de los compuestos y sales de las Fórmulas II-VII.

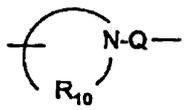
- Tal como se usa en la presente memoria, los términos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo” y el prefijo “alq-” incluyen grupos de cadena tanto lineal como ramificada y grupos cíclicos, es decir, cicloalquilo y cicloalquenilo. Salvo que se especifique de otra forma, estos grupos contienen de 1 a 20 átomos de carbono, donde los grupos alquenilo contienen de 2 a 20 átomos de carbono, y donde los grupos alquinilo contienen de 2 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, estos grupos tienen un total de hasta 10 átomos de carbono, de hasta 8 átomos de carbono, de 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 del anillo. Los grupos cíclicos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, y bornilo, norbornilo, y norbornenilo sustituido y no sustituido.
- Salvo que se especifique de otra forma, “alquilenilo”, “-alquilenilo-”, “alquenilenilo”, “-alquenilenilo-”, “alquinilenilo”, y “-alquinilenilo-” son las formas divalentes de los grupos “alquilo”, “alquenilo”, y “alquinilo” anteriormente definidos. Los términos “alquilenilo”, “alquenilenilo”, y “alquinilenilo” se utilizan cuando “alquilenilo”, “alquenilenilo”, y “alquinilenilo”, respectivamente, están sustituidos. Por ejemplo, un grupo arilalquilenilo comprende un resto alquilenilo al que está unido un grupo arilo.
- El término “haloalquilo” incluye los grupos alquilo que están sustituidos por uno o más átomos de halógeno, incluyendo los grupos perfluorados. Esto también es cierto para otros grupos que incluyen el prefijo “halo-”. Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados son clorometilo, trifluorometilo, y similares.
- El término “arilo” tal como se usa en la presente memoria incluye anillos o sistemas de anillo carbocíclico aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo e indenilo.
- El término “heteroátomo” se refiere a los átomos de O, S, o N.
- El término “heteroarilo” incluye anillos o sistemas de anillo aromático que incluyen al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, O, S, N). Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, tienilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, pirazinilo, 1-oxidopiridilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, y así sucesivamente.
- El término “heterociclilo” incluye anillos o sistemas de anillo no aromático que contienen al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, O, S, N) e incluye todos los derivados completamente saturados y parcialmente insaturados de los grupos heteroarilo anteriormente mencionados. Los grupos heterocíclicos ilustrativos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidropirano, quinuclidinilo, homopiperidinilo (azepanilo), homopiperazinilo (diazepanilo), 1,3-dioxolanilo, aziridinilo, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo, y similares. Cuando “heterociclilo” incluye 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” anteriormente definidos. Los términos “arilenilo”, “heteroarilenilo”, y “heterociclilenilo” se utilizan cuando “arileno”, “heteroarileno”, y “heterociclileno”, respectivamente, están sustituidos. Por ejemplo, un grupo alquilarilenilo comprende un resto arileno al que se 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 de forma independiente, tanto si se indica de forma explícita como si no se hace. Por ejemplo, en la fórmula $-N(R_8)-C(R_8)-N(R_8)-$, cada grupo R_8 se selecciona independientemente. En otro ejemplo, cuando un grupo R_2 y un grupo R_3 contienen, ambos, un grupo R_4 , cada grupo R_4 se selecciona independientemente. En un ejemplo adicional, cuando está presente más de un grupo Y (es decir, tanto R_2 como R_3 contienen un grupo Y) y cada grupo Y contiene uno o más grupos R_8 , cada uno de los grupos Y se selecciona independientemente, y cada uno de los grupos R_8 se selecciona independientemente.
- La invención incluye los compuestos descritos en la presente memoria en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluyendo isómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros), sales, solvatos, polimorfos, y similares. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la invención incluye específicamente cada uno de los enantiómeros del compuesto, así como las mezclas racémicas de los enantiómeros. Deberá entenderse que el término “compuesto” incluye cualquiera o todas las formas citadas, ya se indiquen o no explícitamente (aunque, a veces, las “sales” se citan explícitamente).
- Para cualquiera de los compuestos presentados en la presente memoria, cada una de las siguientes variables (por ejemplo, R_1 , R_2 , R_3 , n , A , X , Z , y así sucesivamente) en cualquiera de sus reivindicaciones se puede combinar con cualquier otra o más del resto de variables de cualquiera de sus reivindicaciones, tal como entiende un experto en la materia. Cada una de las combinaciones resultantes de variables es una realización de la presente invención.
- En algunas realizaciones, los compuestos de las Fórmulas II-VIII inducen la biosíntesis de una o más citocinas.

En algunas realizaciones, los compuestos de las Fórmulas II-VIII inducen la biosíntesis de una o más citocinas (por ejemplo, TNF- α).

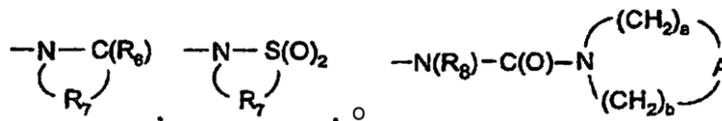
En algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo.

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄, -X-Y-X-Y-R₄, y -X-R₅.

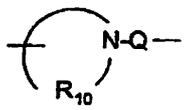
En algunas realizaciones, (por ejemplo, de las Fórmulas II-VIII), R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilsulfonilalquilenilo, -X-Y-R₄, -X-R₅, y heterociclilalquilenilo, en donde el heterociclilo del grupo heterociclilalquilenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; en donde X es alquilenilo; Y es -N(R₈)-C(O)-, -N(R₈)-S(O)₂-, -N(R₈)-C(O)-N(R₈)-, o



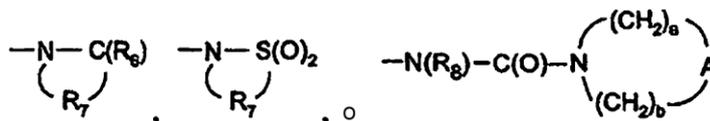
R₄ es alquilo, arilo, o heteroarilo y R₅ es



En determinadas realizaciones, (por ejemplo, de las Fórmulas II-VIII), R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, hidroxialquilo, alquilsulfonilalquilenilo, -X-Y-R₄, y -X-R₅; en donde X es alquilenilo; Y es -N(R₈)-C(O)-, -N(R₈)-S(O)₂-, -N(R₈)-C(O)-N(R₈)-, o



R₄ es alquilo, arilo, o heteroarilo y R₅ es



En algunas realizaciones, (por ejemplo, de las Fórmulas II-VIII), R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, n-propilo, 2-metilpropilo, 2-feniletilo, 2-fenoietilo, bencilo, 4-(metanosulfonilamino)butilo, 2-(metanosulfonilamino)-2-metilpropilo, 4-(bencenosulfonilamino)butilo, 2-(acetamido)-2-metilpropilo, 4-(ureido)butilo, 2-hidroxil-2-metilpropilo, 5-(metanosulfonil)pentilo, 4-aminobutilo, 4-(3-fenilureido)butilo, 4-(benzoilamino)butilo, 4-[(4-morfolinocarbonil)amino]butilo, 2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)etilo, 3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)propilo, 4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo, 2-(benzoilamino)-2-metilpropilo, 2-(3-fenilureido)butilo, 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilo, 4-(2-oxopirrolidin-1-il)butilo.

En algunas realizaciones, (por ejemplo, de las Fórmulas II-VIII), R₁ se selecciona del grupo que consiste en 2-hidroxil-2-metilpropilo, 2-metilpropilo, propilo, etilo, metilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-fenoietilo, 4-[(metilsulfonil)amino]butilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo, 2-(acetilamino)-2-metilpropilo, 2-[(isopropilamino)carbonil]amino-2-metilpropilo, 4-[(isopropilamino)carbonil]amino}butilo, 4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.

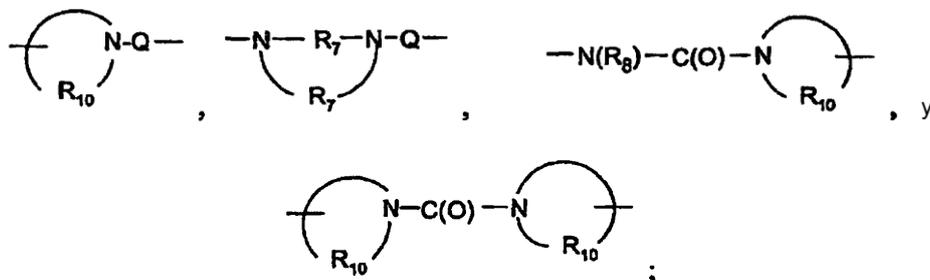
En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en -R₄, -X-R₄, -X-Y-R₄, y -X-R₅.

En algunas realizaciones, (por ejemplo, de las Fórmulas II-VIII), R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilenilo, y hidroxialquilenilo. En algunas realizaciones, (por ejemplo, de las Fórmulas II-VIII), R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y alcoxilalquilenilo. En algunas realizaciones, R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, hidroximetilo, y 2-hidroxietilo.

En algunas realizaciones, (por ejemplo, de las Fórmulas II-VIII), R₂ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, etoximetilo, metoxietilo, metoximetilo, hidrógeno, hidroximetilo, 2-metoxi(etoximetil), 4-(3-fenilureido)butilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, fenilo y bencilo.

5 En determinadas realizaciones de la presente invención, R₃ se selecciona del grupo que consiste en -Z-Y-R₄, -Z-Y-X-Y-R₄, -Z-R₅, -Z-Het, -Z-Het'-R₄, y -Z-Het'-Y-R₄. En algunas realizaciones, (por ejemplo, de la Fórmula II), R₃ es -Z-Y-R₄ o -Z-Y-X-Y-R₄. En algunas realizaciones, (por ejemplo, de la Fórmula II), R₃ es -Z-R₅. En algunas realizaciones, (por ejemplo, de la Fórmula II), R₃ es -Z-Het, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄.

10 En determinadas realizaciones, R₃ es -Z-Y-R₄ o -Z-Y-X-Y-R₄, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en -S(O)₀₋₂-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈),

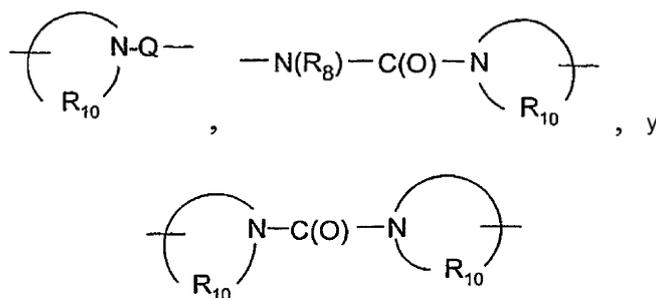


15 en donde Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, y -S(O)₂-N(R₈)-; W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, y -S(O)₂-; R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O o =S; R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y alcoxilalquilenilo; y R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo C₄₋₆; X se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, arileno, heterociclicileno, heteroarileno, y alquilenilo terminado con heteroarileno; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarileno, heteroarilalquilenilo, ariloxialquilenilo, heteroarilo, y heterociclicilo, en donde alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y heterociclicilo, y en donde arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo están no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, y alcoxi.

20

25

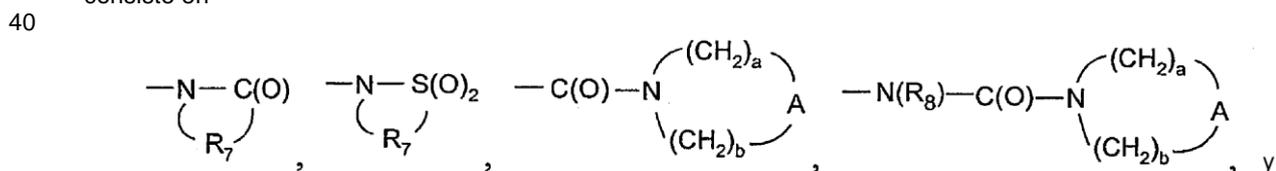
En determinadas realizaciones, R₃ es -Z-Y-R₄ o -Z-Y-X-Y-R₄. En determinadas de estas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en -S(O)₀₋₂-, -C(O)-, -C(O)-O-, -N(R₈)-Q-, -C(R₆)-N(R₈),

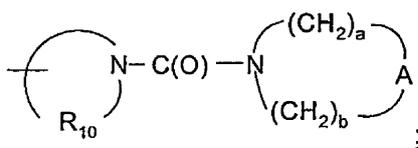


30 en donde Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, y -S(O)₂-N(R₈)-; W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, y -S(O)₂-; R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S; R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y alcoxilalquilenilo; y R₁₀ es un alquilenilo C₄₋₆.

35

En algunas realizaciones, (por ejemplo, de la Fórmula II), R₃ es -Z-R₅, en donde R₅ se selecciona del grupo que consiste en



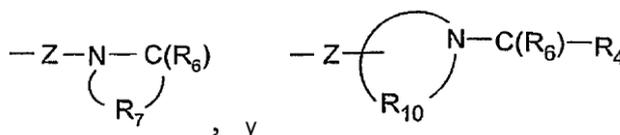


en donde

- 5 R_7 es alquileo C_{3-5} ; R_{10} es alquileo C_{4-6} ; y a y b son cada uno independientemente de 1 a 3.

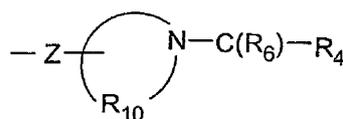
En algunas realizaciones, (por ejemplo, de la Fórmula II), R_3 es -Z-Het, -Z-Het'- R_4 , o -Z-Het'-Y- R_4 . En algunas de estas realizaciones, Het está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxialquilenoxialquilenilo, dialquilamino y heterociclilo. En algunas de estas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-N(H)-, y -N(H)-C(O)-. En determinadas realizaciones, Het o Het' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropiraniilo, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolaniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, aziridinilo, azepaniilo, diazepaniilo, dihidroisoquinolin-(1H)-ilo, octahidroisoquinolin-(1H)-ilo, dihidroquinolin-(2H)-ilo, octahidroquinolin-(2H)-ilo, dihidro-1H-imidazolilo, y piperazinilo. En determinadas realizaciones Het se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropiraniilo y tetrahydrofuranilo.

15 En algunas realizaciones de la Fórmula III, R_{3-1} se selecciona del grupo que consiste en



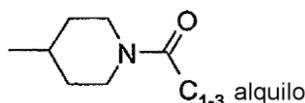
20 En algunas realizaciones de la Fórmula III, R_{3-1} es -Z-N(R_8)-C(R_6)- R_4 . En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-1} , Z es alquileo C_{2-6} . En determinadas realizaciones de esto, R_8 es hidrógeno, R_6 es =O, y R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo en donde los grupos alquilo, alqueniilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo. En determinadas realizaciones de esto, R_8 es hidrógeno, R_6 es =O, y R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo, en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi. En determinadas realizaciones, Z es etileno o propileno, R_8 es hidrógeno, R_6 es =O, y R_4 es alquilo C_{1-3} .

30 En algunas realizaciones de la Fórmula III, R_{3-1} es

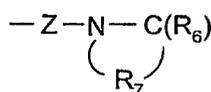


35 En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-1} , Z es un enlace. En determinadas realizaciones de esto, R_6 es =O, R_{10} es alquileo C_{4-6} , y R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alqueniilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo. En determinadas realizaciones, R_4 es alquilo o arilo.

40 En determinadas realizaciones, R_{3-1} es

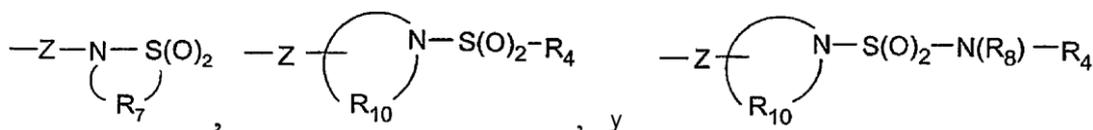


45 En algunas realizaciones de la Fórmula III, R_{3-1} es



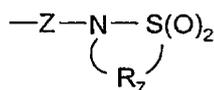
En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-1} , R_6 es =O, y R_7 es alquileo C_{3-5} . En determinadas de estas realizaciones, Z es etileno y propileno y R_7 es propileno.

5 En algunas realizaciones de la Fórmula IV, R_{3-2} se selecciona del grupo que consiste en $-Z-N(R_8)-S(O)_2-R_4$, $-Z-N(R_8)-S(O)_2-N(R_8)-R_4$,



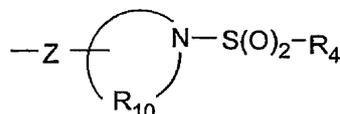
10 En algunas realizaciones de la Fórmula IV, R_{3-2} es $-Z-N(R_8)-S(O)_2-R_4$. En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-2} , R_8 es hidrógeno, y R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo. En determinadas realizaciones, R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquenido, heteroarilo, arilalquilenilo, y alquilheteroarilenilo; en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi. En determinadas realizaciones, Z es etileno o propileno, R_8 es hidrógeno, y R_4 es alquilo C_{1-3} .

20 En algunas realizaciones de la Fórmula IV, R_{3-2} es



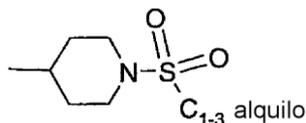
En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-2} , R_7 es alquileo C_{3-5} .

25 En algunas realizaciones de la Fórmula IV, R_{3-2} es



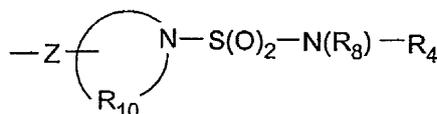
30 En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-2} , Z es un enlace. En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-2} , R_{10} es alquileo C_{4-6} , y R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo. En determinadas de estas realizaciones, R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilenilo, y alquilheteroarilenilo, en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi.

En determinadas realizaciones, R_{3-2} es



40

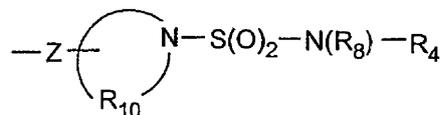
En algunas realizaciones de la Fórmula IV, R_{3-2} es $-Z-N(R_8)-S(O)_2-N(R_8)-R_4$ o



45

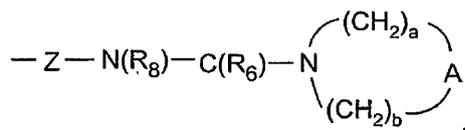
En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-2} , R_{10} es alquileo C_{4-6} , R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y R_4 es alquilo.

En determinadas realizaciones R₃₋₂ es

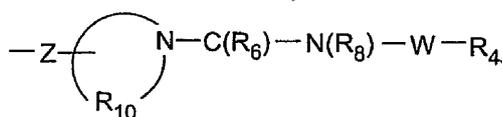
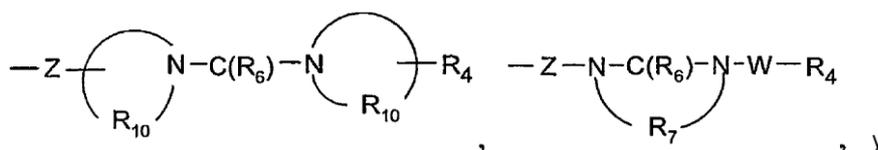
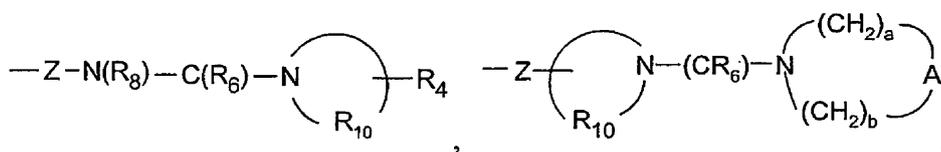


5 y Z es un enlace.

En algunas realizaciones, R₃₋₃ se selecciona del grupo que consiste en -Z-N(R₈)-C(R₆)-N(R₈)-W-R₄,



10



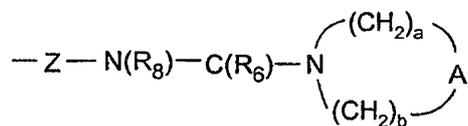
15

En algunas realizaciones de la Fórmula V, R₃₋₃ es -Z-N(R₈)-C(R₆)-N(R₈)-W-R₄. En determinadas realizaciones de esta fórmula para R₃₋₃, R₆ es =O o =S, R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, W es un enlace, -C(O)-, o -S(O)₂-; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo. En determinadas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, y heteroarilo; en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi. En determinadas realizaciones, Z es etileno o propileno, cada R₈ es hidrógeno, R₆ es =O, y R₄ es isopropilo.

20

25

En algunas realizaciones de la Fórmula V, R₃₋₃ es

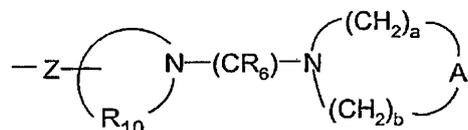


30

En determinadas realizaciones de esta fórmula para R₃₋₃, R₆ es =O, R₈ es hidrógeno, a y b son cada uno independientemente 1 a 3, y A es -O-. En determinadas de estas realizaciones, Z es etileno o propileno, y a y b son cada uno 2.

35

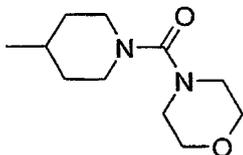
En algunas realizaciones de la Fórmula V, R₃₋₃ es



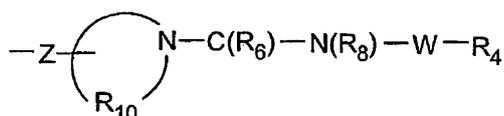
En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-3} , R_6 es =O, R_{10} es alquileo C_{4-6} , a y b son cada uno independientemente 1 a 3, y A es -O-. En determinadas realizaciones, Z es un enlace.

En determinadas realizaciones, R_{3-3} es

5



En algunas realizaciones de la Fórmula V, R_{3-3} es



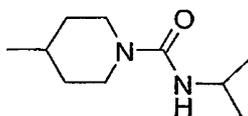
10

En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-3} , R_6 es =O, o =S, R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R_{10} es alquileo C_{4-6} , W es un enlace, -C(O)-, o -S(O)₂-, y R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alqueno, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo. En determinadas realizaciones W es un enlace o -C(O)-. En determinadas realizaciones, R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, arilalquilenilo, y heteroarilo; en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi. En determinadas realizaciones, Z es un enlace.

15

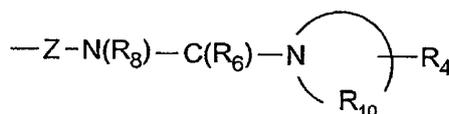
20

En determinadas realizaciones, R_{3-3} es



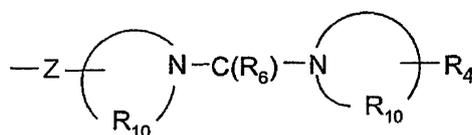
25

En algunas realizaciones de la Fórmula V, R_{3-3} es



30

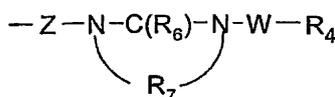
En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-3} , R_6 es =O o =S, R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R_{10} es alquileo C_{4-6} , y R_4 es hidrógeno o alquilo. En algunas realizaciones de la Fórmula V, R_{3-3} es



35

En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-3} , R_6 es =O o =S, R_{10} es alquileo C_{4-6} , y R_4 es hidrógeno o alquilo. En determinadas realizaciones; Z es un enlace.

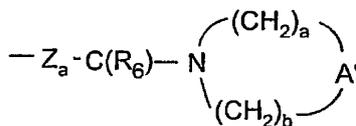
En algunas realizaciones de la Fórmula V, R_{3-3} es



40

En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-3} , R_6 es =O o =S, R_7 es C_{2-4} alquileo, W es un enlace, y R_4 es hidrógeno o alquilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula VI, R_{3-4} es $-Z_a-C(R_6)-R_4$, $-Z_a-C(R_6)-O-R_4$, $-Z_a-C(R_6)-N(R_8)-R_4$, o

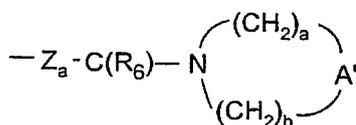


- 5 En algunas realizaciones de la Fórmula VI, R_{3-4} es $-Z_a-C(R_6)-R_4$. En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-4} , R_6 es =O o =S, y R_4 es alquilo, arilo, o heterociclilo.

En algunas realizaciones de la Fórmula VI, R_{3-4} es $-Z_a-C(R_6)-O-R_4$. En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-4} , R_6 es =O y R_4 es hidrógeno o alquilo.

- 10 En algunas realizaciones de la Fórmula VI, R_{3-4} es $-Z_a-C(R_6)-N(R_8)-R_4$. En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-4} , R_6 es =O o =S, R_8 es hidrógeno, alquilo, o alcoxilquilenilo, y R_4 es alquilo, arilo, o arilalquilenilo; en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

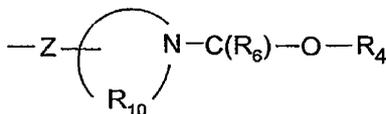
- 15 En algunas realizaciones de la Fórmula VI, R_{3-4} es



- 20 En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-4} , R_6 es =O o =S, a y b son cada uno independientemente 1 a 3, y A' se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{S(O)}_2-$, y $-\text{O}-$. En determinadas realizaciones A' es $-\text{CH}_2-$. En determinadas de estas realizaciones, Z_a es metileno, R_6 es =O, a es 1 ó 2, b es 2, y A' es $-\text{CH}_2-$. En determinadas de estas realizaciones, Z_a es metileno, R_6 es =O, a y b son cada uno 2, y A' es $-\text{O}-$.

En determinadas realizaciones de Fórmula VI, Z_a es un enlace, o alquilenilo.

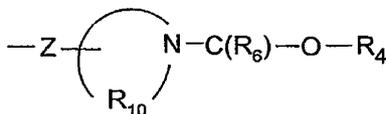
- 25 En algunas realizaciones de la Fórmula VII, R_{3-5} es $-Z-N(R_8)-C(R_6)-O-R_4$,



- 30 o $-Z-N(R_8)-C(R_6)-C(R_6)-R_4$.

En algunas realizaciones de la Fórmula VII, R_{3-5} es $-Z-N(R_8)-C(R_6)-O-R_4$. En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-5} , R_6 es =O, R_8 es hidrógeno, y R_4 es alquilo.

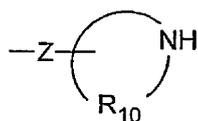
- 35 En algunas realizaciones de la Fórmula VII, R_{3-5} es



- 40 En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-5} , R_6 es =O, R_{10} es alquilenilo C_{4-6} , y R_4 es alquilo. En determinadas realizaciones, Z es un enlace.

En algunas realizaciones de la Fórmula VII, R_{3-5} es $-Z-N(R_8)-C(R_6)-C(R_6)-R_4$. En determinadas realizaciones de esta fórmula para R_{3-5} , R_6 es =O o =S, R_8 es hidrógeno, y R_4 es alquilo, arilo, o heteroarilo; en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

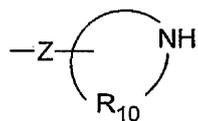
- 45 En algunas realizaciones de la Fórmula VIII, R_{3-6} es $-Z-N(R_8)H$ o



En algunas realizaciones de la Fórmula VIII, R₃₋₆ es -Z-N(R₈)H. En determinadas realizaciones de esta fórmula para R₃₋₆, Z es alquilenilo, y R₈ es hidrógeno.

5

En algunas realizaciones de la Fórmula VIII, R₃₋₆ es



10 En determinadas realizaciones de esta fórmula para R₃₋₆, Z es un enlace, y R₁₀ es alquilenilo C₄₋₆.

En determinadas realizaciones, 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 por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alquenilo, alquinilo, y heterociclilo, oxo.

15

20

En determinadas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo, en donde los grupos alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo.

25

En determinadas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarilenilo, heteroarilalquilenilo, ariloxialquilenilo, heteroarilo, y heterociclilo, en donde alquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, y heterociclilo, y en donde arilalquilenilo y heteroarilalquilenilo no están sustituidos o están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, y alcoxi.

30

En determinadas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilenilo, alquilheteroarilenilo, heteroarilalquilenilo, ariloxialquilenilo, heteroarilo, y heterociclilo.

35

En determinadas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo. En determinadas realizaciones, R₄ es alquilo. En determinadas realizaciones, R₄ es alquilo o arilo. En determinadas realizaciones, R₄ es alquilo C₁₋₃. En determinadas realizaciones, R₄ es isopropilo.

40

En determinadas realizaciones, R₄ es alquilo, arilo, o heterociclilo. En determinadas realizaciones, R₄ es alquilo, arilo, o heteroarilo, en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

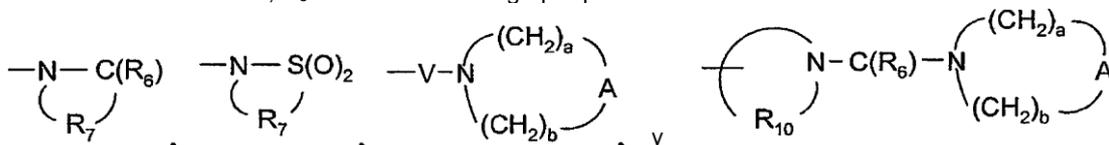
45

En determinadas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquenilo, heteroarilo, arilalquilenilo, y alquilheteroarilenilo; en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

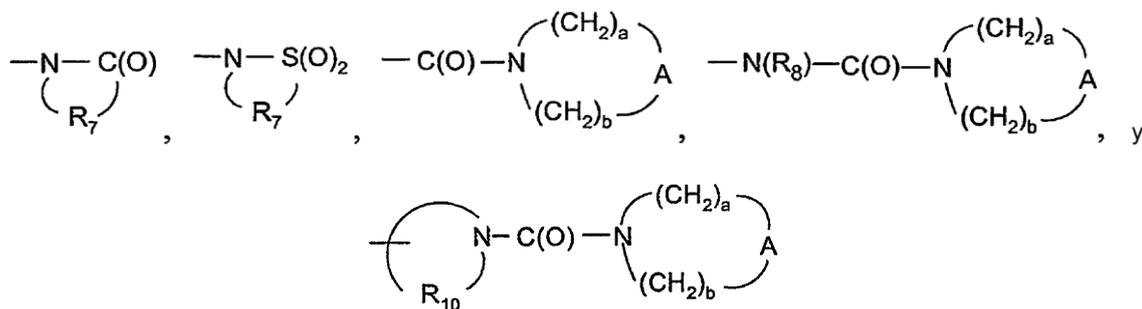
50

En determinadas realizaciones, R₄ es alquilo, arilo, o arilalquilenilo; en donde arilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, y trifluorometoxi.

En determinadas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en

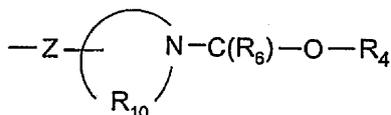


En determinadas realizaciones, R₅ se selecciona del grupo que consiste en

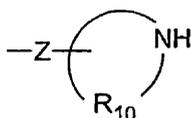


- 5 En determinadas de estas realizaciones, R₇ es alquileo C₃₋₅; R₁₀ es alquileo C₄₋₆; y a y b son cada uno independientemente 1 a 3.
- 10 En determinadas realizaciones, R₆ se selecciona del grupo que consiste en =O y =S. En determinadas realizaciones, R₆ es =O.
- En determinadas realizaciones, R₇ es un alquileo C₂₋₇. En determinadas realizaciones, R₇ es alquileo C₃₋₅. En determinadas realizaciones, R₇ es alquileo C₂₋₄. En determinadas realizaciones, R₇ es propileno.
- 15 En determinadas realizaciones, R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilquilenilo, y arilalquilenilo. En determinadas realizaciones, R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y alcoxilquilenilo. En determinadas realizaciones, R₈ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo. En determinadas realizaciones, R₈ es hidrógeno.
- 20 En determinadas realizaciones, R₉ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.
- En determinadas realizaciones, R₁₀ es un alquileo C₃₋₈. En determinadas realizaciones, R₁₀ es a alquileo C₄₋₆. En determinadas realizaciones, R₁₀ es butileno.
- 25 En determinadas realizaciones, A se selecciona del grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂-, y -N(R₄)-. En determinadas realizaciones, A es -O-.
- En determinadas realizaciones, A' se selecciona del grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S(O)₀₋₂-, -N(R₄)-, y -CH₂-. En determinadas realizaciones, A' se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -S(O)₂-, y -O-. En determinadas realizaciones, A' es -CH₂-. En determinadas realizaciones, A' es -O-.
- 30 En determinadas 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 determinadas realizaciones, Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, -C(O)-O-, -S(O)₂-, -C(R₆)-N(R₈)-W-, y -S(O)₂-N(R₈)-.
- 35 En determinadas realizaciones, V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₈)-C(R₆)-, y -S(O)₂-. En determinadas realizaciones, V se selecciona del grupo que consiste en -C(O)- y -N(R₈)-C(O)-.
- 40 En determinadas realizaciones, W se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, y -S(O)₂-. En determinadas realizaciones, W es un enlace, o -C(O)-. En determinadas realizaciones, W es un enlace.
- En determinadas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquilenilo, alquinileno, arileno, heteroarileno, y heterocicileno en donde los grupos alquileo, alquilenilo, y alquinileno puede estar opcionalmente interrumpido o terminado con arileno, heteroarileno, o heterocicileno, y opcionalmente interrumpido por uno o más grupos -O-.
- 45 En determinadas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en alquileo, arileno, heterocicileno, heteroarileno, y alquileo terminado con heteroarileno. En determinadas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en alquileo, arileno, heteroarileno, y alquileo terminado con heteroarileno.
- 50 En determinadas 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)-,

En otro ejemplo, Z puede ser un enlace, cuando R₃₋₅ es



5 En otro ejemplo, Z puede ser un enlace, cuando R₃₋₆ es



10 En otro ejemplo, Z puede ser un enlace, cuando R₃ es -Z-S(O)₂-CH₃ o -Z-C(O)-NH-CH(CH₃)₂.

En determinadas realizaciones, Z_a se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileo, alquenilo, y alquinilo, en donde alquileo, alquenilo, y alquinilo pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-. En determinadas realizaciones, Z_a es un enlace, o alquileo. En determinadas de estas realizaciones, Z_a es alquileo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, Z_a es metileno.

15 En determinadas realizaciones, Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, arilo, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y oxo. En algunas realizaciones, Het está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxialquilenoxialquilenilo, dialquilamino y heterociclilo. En determinadas realizaciones Het se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropirano y tetrahydrofuranilo.

20 En determinadas realizaciones, Het es heterociclilo que puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, arilo, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroarilalquilenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y oxo.

25 En determinadas realizaciones, Het' es heterociclileno que puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, ciano, arilo, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroarilalquilenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y oxo.

30 En determinadas realizaciones, Het o Het' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolano, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiazolidino, aziridino, azepano, diazepano, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo, y piperazino.

35 En determinadas realizaciones, Het está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroxialquilenoxialquilenilo, dialquilamino, y heterociclilo; Y se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-N(H)-, y -N(H)-C(O)-; y R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

40 En algunas realizaciones de las Fórmulas I-IX, R_{3-O-}, R_{3-1-O-}, R_{3-2-O-}, R_{3-3-O-}, R_{3-4-O-}, R_{3-5-O-}, o R_{3-6-O-} está en la posición 7 u 8. En algunas realizaciones de las Fórmulas I-IX, R_{3-O-}, R_{3-1-O-}, R_{3-2-O-}, R_{3-3-O-}, R_{3-4-O-}, R_{3-5-O-}, o R_{3-6-O-} está en la posición 7. En algunas realizaciones de las Fórmulas I-IX, R_{3-O-}, R_{3-1-O-}, R_{3-2-O-}, R_{3-3-O-}, R_{3-4-O-}, R_{3-5-O-}, o R_{3-6-O-} está en la posición 7. En algunas realizaciones de la Fórmula I-IX, R_{3-O-}, R_{3-1-O-}, R_{3-2-O-}, R_{3-3-O-}, R_{3-4-O-}, R_{3-5-O-}, o R_{3-6-O-} está en la posición 8.

45 En determinadas realizaciones, a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤7. En determinadas realizaciones, a y b son cada uno independientemente 1 a 3. En determinadas realizaciones, a es 1 o 2, y b es 2. En determinadas realizaciones, a y b son cada uno 2.

50 En algunas realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones, (por ejemplo, de las Fórmulas I-IX), n es 0.

55 Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción I en donde R, R₁, R₂, R₃, y n son como se han definido anteriormente. 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-

dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum) y ortoformiato de trietilo para proporcionar una imina de Fórmula XVI. La reacción se lleva a cabo convenientemente por adición de una solución de una benciloxianilina de Fórmula XV a una mezcla calentada de ácido de Meldrum y ortoformiato de trietilo y calentando la reacción a una temperatura elevada tal como 45 °C. El producto se puede aislar por métodos convencionales.

En la etapa (2) del Esquema de reacción I, una imina de Fórmula XVI experimenta termólisis y ciclación para proporcionar un benciloxiquinolin-4-ol de Fórmula XVII. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un medio tal como el fluido de transferencia térmica DOWTHERM A a una temperatura comprendida entre 200 y 250 °C. El producto se puede aislar por métodos convencionales.

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 un benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol de Fórmula XVIII. La reacción se lleva a cabo convenientemente por adición de 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. El producto se puede aislar por métodos convencionales.

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

En la etapa (5) del Esquema de reacción I, una benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina de Fórmula XIX se trata con una amina de Fórmula R_1-NH_2 para proporcionar una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX. La reacción se lleva a cabo convenientemente por adición de la amina de Fórmula R_1-NH_2 a una solución de la benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina de Fórmula XIX en un disolvente adecuado tal como diclorometano o metanol en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada tal como, por ejemplo, la temperatura de reflujo del disolvente. El producto de la reacción se puede aislar por métodos convencionales. Varias aminas de Fórmula R_1-NH_2 están comercialmente disponibles; otras se pueden preparar por métodos sintéticos conocidos. Por ejemplo, tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo tratado con hidróxido de amonio para formar tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida, que después se puede reducir con hidróxido de aluminio y litio para proporcionar tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilamina.

En la etapa (6) del Esquema de reacción I, una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX se reduce para proporcionar una benciloxiquinolina-3,4-diamina de Fórmula XXI. La reacción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación con un catalizador de hidrogenación heterogénea tal como platino sobre carbono. La hidrogenación se lleva a cabo cómodamente en un equipo Parr en un disolvente adecuado tal como tolueno, metanol, o acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, y el producto se puede aislar por métodos convencionales.

Alternativamente, la reducción de la etapa (6) se puede llevar a cabo usando nitruro de boro, preparado *in situ* a partir de borohidruro de sodio y cloruro de níquel(II). La reducción se lleva a cabo convenientemente por adición de una solución de la benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado tal como diclorometano/metanol a una mezcla en exceso de borohidruro de sodio y una cantidad catalítica de cloruro de níquel(II) en metanol. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. El producto se puede aislar por métodos convencionales.

En la etapa (7) del Esquema de reacción I, una benciloxiquinolina-3,4-diamina de Fórmula XXI se trata con un equivalente de ácido carboxílico para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII. Los equivalentes de ácido carboxílico adecuados incluyen los ortoésteres de Fórmula $R_2C(O\text{-alquil})_3$, alcanos de 1,1-dialcoxialquilo de Fórmula $R_2C(O\text{-alqui}1)_2(O\text{-C(O)-alquil})$, y cloruros de ácido de Fórmula $R_2C(O)Cl$. La selección del equivalente de ácido carboxílico se determina por el sustituyente deseado en R_2 . Por ejemplo, ortoformiato de trietilo proporcionará un compuesto en el que R_2 es hidrógeno, y ortovalerato de trimetilo proporcionará un compuesto en el que R_2 es un grupo butilo. La reacción se lleva a cabo convenientemente por adición del equivalente de ácido carboxílico a una benciloxiquinolina-3,4-diamina de Fórmula XXI en un disolvente adecuado tal como tolueno o xilenos. Opcionalmente se puede añadir una cantidad catalítica de clorhidrato de piridina. La reacción se lleva a cabo a una temperatura lo suficientemente alta para eliminar el alcohol o agua formados durante la reacción. Convenientemente, se puede usar una trampa Dean-Stark para capturar los compuestos volátiles.

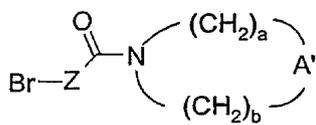
Alternativamente, la etapa (7) se puede llevar a cabo en dos pasos cuando se usa un cloruro de ácido de Fórmula $R_2C(O)Cl$ como el equivalente de ácido carboxílico. La parte (i) de la etapa (7) se lleva a cabo convenientemente por adición del cloruro de ácido a una solución de una benciloxiquinolina 3,4-diamina de Fórmula XXI en un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo para conseguir una amida. Opcionalmente se puede añadir una amina terciaria como trietilamina, piridina, o 4-dimetilaminopiridina. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. El producto de amida se puede aislar y opcionalmente purificar con técnicas convencionales. La parte (ii) de la etapa (7) implica calentar la amida preparada en la parte (i) para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente

adecuado tal como tolueno a una temperatura suficiente para eliminar el agua formada durante la reacción. La reacción también se puede llevar a cabo en un disolvente tal como etanol o metanol en presencia de una base como trietilamina. La benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII se puede aislar por métodos convencionales.

5 En la etapa (8) del Esquema de reacción I, el grupo bencilo de la benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII se escinde para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXIII. La escisión se lleva a cabo en un equipo Parr en condiciones de hidrogenolisis usando un catalizador heterogéneo adecuado tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación por transferencia en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado. La hidrogenación por transferencia se lleva a cabo convenientemente por adición de formiato de amonio a una solución de una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII en un disolvente adecuado tal como etanol en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono. La reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo, la temperatura de reflujo del disolvente. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar por métodos convencionales.

15 En la etapa (9) del Esquema de reacción I un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXIII se convierte en una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituida con éter de Fórmula IX usando una síntesis de éter de tipo Williamson. La reacción se efectúa tratando un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXIII con un haluro de alquilo de Fórmula haluro-Z-Y-R₄, haluro-Z-R₅, haluro-Y-X-Y-R₄, o haluro-Z-Het, en donde Z, Y, X, R₄, R₅, y Het son como se han definido anteriormente, en presencia de una base. La reacción se lleva a cabo convenientemente combinando el haluro de alquilo con un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXIII 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 65 °C o 85 °C. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo tratando una solución de un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXIII en un disolvente tal como DMF con hidruro de sodio y después añadir un reactivo de Fórmula haluro-Z-Y-R₄, haluro-Z-R₅, o haluro-Z-Y-X-Y-R₄, o haluro-Z-Het. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar por métodos convencionales.

Numerosos reactivos de las Fórmulas haluro-Z-Y-R₄ y haluro-Z-Het están comercialmente disponibles, por ejemplo, cetonas, ésteres y heterociclos sustituidos con bromo. Otros reactivos de las Fórmulas haluro-Z-Y-R₄, haluro-Z-R₅, haluro-Z-Y-X-Y-R₄, y haluro-Z-Het pueden prepararse usando métodos sintéticos convencionales; por ejemplo, un haluro sustituido con bromo de Fórmula C₁C(O)-Z-Br o BrC(O)-Z-Br se puede tratar con una amina secundaria en un disolvente adecuado tal como diclorometano para proporcionar una variedad de amidas bromosustituidas de Fórmula Br-Z-C(O)-N(R₈)-R₄ o



35 en donde R₈, a, b, y A' son como se han definido anteriormente. La reacción se puede realizar a temperatura subambiente tal como -25 °C, y el producto se puede aislar por métodos convencionales.

40 La etapa (9) del Esquema de reacción I se puede realizar alternativamente tratando un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXIII con un alcohol de Fórmula HO-Z-Y-R₄, HO-Z-R₅, o HO-Z-Het en condiciones de reacción de Mitsunobu. Numerosos alcoholes de estas fórmulas están comercialmente disponibles, y otros se pueden preparar por métodos sintéticos convencionales. La reacción se lleva a cabo convenientemente por adición de trifenilfosfina y un alcohol de Fórmula HO-Z-Y-R₄, HO-Z-Het, o HO-Z-R₅, por ejemplo, 1-(2-hidroxiethyl)pirrolidin-2-ona o 1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2-ona, a una solución de un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXIII en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano y después añadir lentamente azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de dietilo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperatura subambiente, tal como 0 °C. El producto se puede aislar por métodos convencionales.

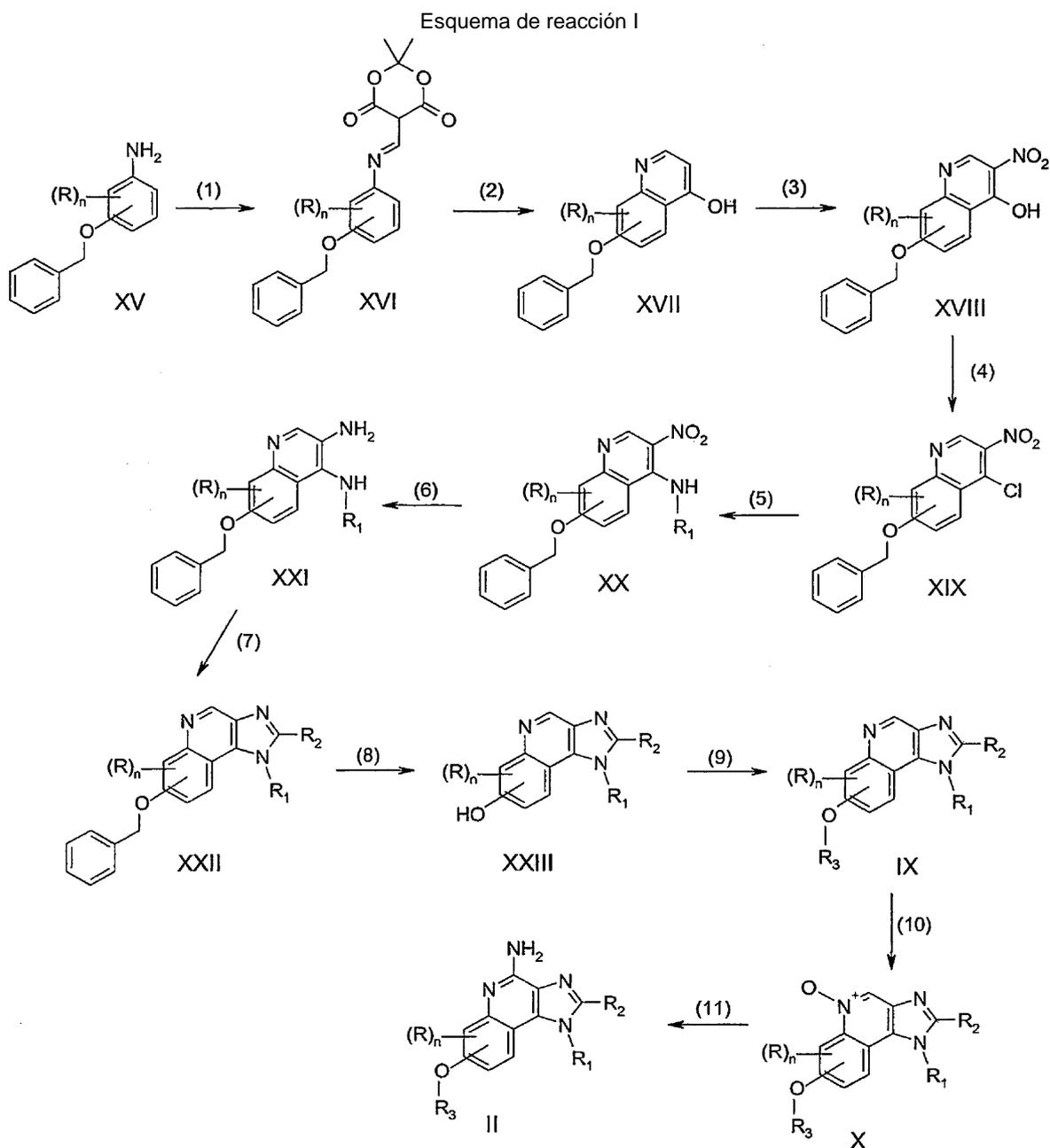
50 En la etapa (10) del Esquema de reacción I, una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituida con éter de Fórmula IX se oxida para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-5*N*-óxido de Fórmula X usando un agente oxidante convencional que pueda formar *N*-óxidos. La reacción se lleva a cabo convenientemente por adición de ácido 3-cloroperoxibenzoico a una solución de un compuesto de Fórmula IX en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, y el producto se puede aislar por métodos convencionales.

55 En la etapa (11) del Esquema de reacción I, un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-5*N*-óxido de Fórmula X se amina para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula II. La etapa (11) se puede llevar a cabo mediante la activación de un *N*-óxido de Fórmula X por conversión a un éster y después hacer reaccionar el éster con un agente de aminación. Los agentes activantes adecuados incluyen cloruro de alquilo o arilsulfonilo tales como cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, o cloruro de *p*-toluenosulfonilo. Los agentes de aminación adecuados incluyen amoniaco, en la forma de hidróxido de amonio, por ejemplo, y sales de amonio tales como carbonato de amonio, bicarbonato de amonio y fosfato de amonio. La reacción se lleva a cabo convenientemente por adición de hidróxido de amonio a una solución del *N*-óxido de Fórmula X en un disolvente adecuado tal como diclorometano o

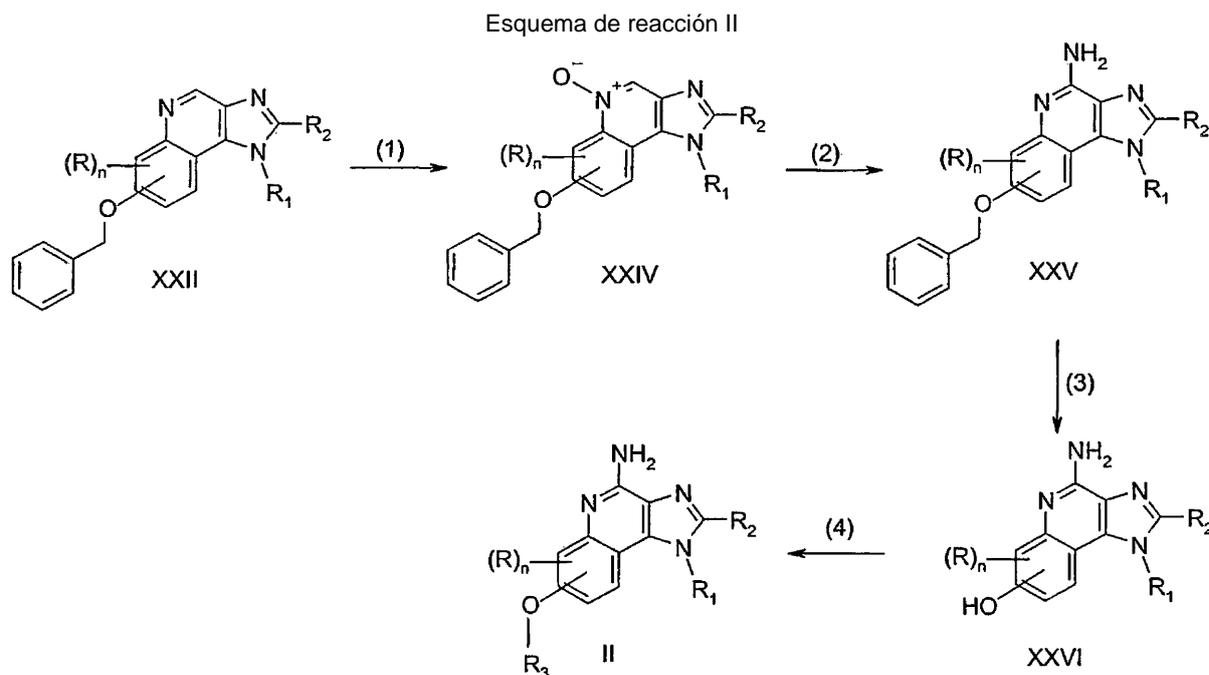
cloroformo y después adición de cloruro de *p*-toluenosulfonilo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar por métodos convencionales.

5 Alternativamente, la etapa (11) se puede llevar a cabo por reacción de un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-5*N*-óxido de Fórmula X con isocianato de tricloroacetilo seguido por hidrólisis estimulada con base del compuesto intermedio resultante para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula II. La reacción se lleva a cabo convenientemente en dos pasos mediante (i) adición de isocianato de tricloroacetilo a una solución del *N*-óxido de Fórmula X en un disolvente tal como diclorometano y agitación a temperatura ambiente para proporcionar un compuesto intermedio de amida aislable. En la etapa (ii), una solución del compuesto intermedio en metanol se trata con una base tal como metóxido de sodio o hidróxido de amonio a temperatura ambiente. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar por métodos convencionales.

15 Las etapas (10) y (11) se pueden combinar alternativamente y llevarse a cabo como un procedimiento en un solo recipiente mediante la adición de ácido 3-cloroperoxibenzoico a una solución de un compuesto de Fórmula IX en un disolvente tal como diclorometano o cloroformo y después adición de hidróxido de amonio de cloruro de *p*-toluenosulfonilo sin aislamiento del *N*-óxido de Fórmula X. El producto de Fórmula II o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede aislar por métodos convencionales.



Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción II en donde R, R₁, R², R₃, y n son como se han definido anteriormente. En el Esquema de reacción II, una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII se oxida en primer lugar para dar un benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-5*N*-óxido de Fórmula XXIV, que se amina en la etapa (2) para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXV. En la etapa (3) del Esquema de reacción II, el grupo bencilo de la benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXV se escinde para proporcionar un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXVI, que se convierte en la etapa (4) en una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina sustituida con éter de Fórmula II. Las etapas (1), (2), (3), y (4) del Esquema de reacción II se puede llevar a cabo tal como se describe en las etapas (10), (11), (8), y (9), respectivamente, del Esquema de reacción I.



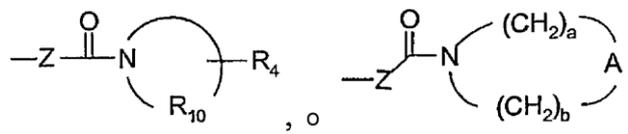
En algunas realizaciones, los compuestos mostrados en el Esquema de reacción I se pueden elaborar adicionalmente usando métodos sintéticos convencionales. Por ejemplo, una amina de Fórmula R₁-NH₂, usada en la etapa (5) del Esquema de reacción I, se puede sustituir por un grupo hidroxilo o amina secundaria, que se puede funcionalizar adicionalmente antes de la etapa (6) del Esquema de reacción I. Por ejemplo, una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX, en la que R₁ tiene un sustituyente amino, puede reaccionar con un cloruro de ácido de Fórmula R₄C(O)Cl, un cloruro de sulfonilo de Fórmula R₄S(O)₂Cl, un anhídrido sulfónico de Fórmula (R₄S(O)₂)₂O, o un isocianato de Fórmula R₄N=C=O para proporcionar un compuesto de Fórmula XX en el que R₁ es -X-Y-R₄, donde X y R₄ son como se han definido anteriormente, y Y es -N(R₈)-Q-, donde R₈ es como se ha definido anteriormente y Q es -C(O)-, -SO₂-, o -C(O)-NH-. Numerosos cloruros de ácido, cloruros de sulfonilo, anhídridos sulfónicos e isocianatos están comercialmente disponibles; otros se pueden preparar fácilmente usando métodos sintéticos conocidos. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente por adición del anhídrido sulfónico a una solución de una benciloxi-3-nitroquinolin-4-amina de Fórmula XX, en la que R₁ tiene un sustituyente amino, y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. El producto se puede tratar después de acuerdo con las etapas (6) y (7) del Esquema de reacción I para proporcionar una benciloxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXII, que se puede tratar como se describe en las etapas (8)-(11) del Esquema de reacción I o las etapas (1)-(4) del Esquema de reacción II para proporcionar un compuesto de Fórmula II.

Las aminas de Fórmula R₁-NH₂, usadas en la etapa (5) del Esquema de reacción I, pueden incluir un grupo funcional protegido, tal como un grupo amino protegido con *tert*-butoxicarbonilo o un diol protegido con un acetal de isopropilideno. El grupo protector introducido en la etapa (5) se puede eliminar después en el Esquema de reacción I o Esquema de reacción II para revelar, por ejemplo, un sustituyente amino o un diol en el grupo R₁. Un grupo amino introducido de esta forma se puede funcionalizar como se ha descrito anteriormente, si se desea.

También se pueden introducir grupos funcionales en R₁ usando otros métodos conocidos diferentes. Véanse, por ejemplo, las patentes US-4.689.338 (Gerster), 4.929.624 (Gerster et al.), 5.268.376 (Gerster), 5.389.640 (Gerster et al.), 6.331.539 (Crooks et al.), 6.451.810 (Coleman et al.), 6.541.485 (Crooks et al.), 6.660.747 (Crooks et al.), 6.670.372 (Charles et al.), 6.683.088 (Crooks et al.), 6.656.938 (Crooks et al.), 6.664.264 (Dellaria et al.), 6.677.349 (Griesgraber), y 6.664.260 (Charles et al.).

Se pueden realizar transformaciones sintéticas en R_2 si, por ejemplo, el cloruro de ácido usado en la etapa (7) del Esquema de reacción I incluye un grupo hidroxilo o amino protegido. Varios cloruros de ácido de este tipo, por ejemplo cloruro de acetoxiacetilo, están comercialmente disponibles. Otros se pueden preparar por métodos sintéticos conocidos. Además, un grupo metoxialquilenilo en R_2 se convierte cómodamente en un grupo hidroxialquilenilo por métodos convencionales. La desmetilación se puede llevar a cabo tratando un compuesto de Fórmula II en donde R_2 es un grupo metoxialquilenilo con tribromuro de boro en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura subambiente tal como 0 °C. Para otros ejemplos de elaboraciones sintéticas de un grupo R_2 véase la patente US-5.389.640 (Gerster et al.).

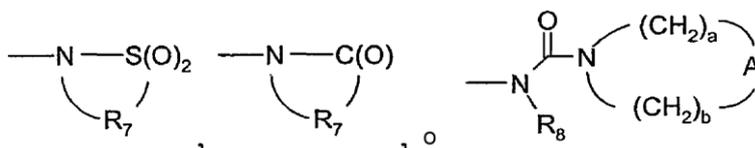
También son posibles transformaciones de grupo funcional en un grupo R_3 usando métodos sintéticos conocidos. Por ejemplo, una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula IX en la que R_3 es -Z-C(O)OH y Z es como se ha definido anteriormente, puede convertirse en una amida de Fórmula IX en la que R_3 es -Z-C(O)-N(R_8)- R_4 ,



en donde Z, R_{10} , R_8 , R_4 , a, b, y A son como se han definido anteriormente, usando un agente de acoplamiento. La reacción se lleva a cabo convenientemente tratando una solución de la 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula IX, en la que R_3 es -Z-C(O)OH, con una amina secundaria y clorhidrato de 1[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como piridina, y el producto se puede tratar de acuerdo con las etapas (10) y (11) del Esquema de reacción para proporcionar un compuesto de Fórmula II.

En otro ejemplo, un grupo R_3 de un compuesto de Fórmula IX puede incluir un grupo funcional -S, que se puede oxidar a -S(O)₂- en la etapa (10) del Esquema de reacción I usando un exceso del agente oxidante. La etapa (11) del Esquema de reacción I se puede llevar a cabo a continuación para proporcionar un compuesto de Fórmula II, en donde R_3 incluye un grupo funcional -S(O)₂-.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción III, donde R, R_1 , R_2 , R_8 , y n se definen como anteriormente; Z se selecciona del grupo que consiste en alquilenilo, alquenileno, y alquinileno en donde alquilenilo, alquenileno, y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-; y R_{3a} es -Z-N(R_8)-Q- R_4 o -Z- R_5 , en donde R_5 es



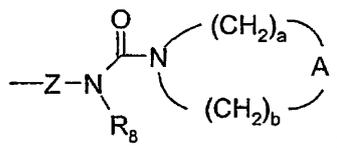
En la etapa (1) del Esquema de reacción III, la amina del amino alcohol de Fórmula XXVII se protege con un grupo *tert*-butoxi carbonilo (Boc) para proporcionar un hidroxialquilcarbamato de Fórmula XXVIII. Numerosos aminoalcoholes de Fórmula XXVII están comercialmente disponibles; otras se pueden preparar por métodos sintéticos conocidos. La reacción se lleva a cabo convenientemente tratando el aminoalcohol de Fórmula XXVII con carbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, y el producto se puede aislar por métodos convencionales.

En la etapa (2) del Esquema de reacción III, un hidroxialquilcarbamato de Fórmula XXVIII se convierte en un yodoalquilcarbamato de Fórmula XXIX usando métodos convencionales. La reacción se lleva a cabo convenientemente por tratamiento del hidroxialquilcarbamato de Fórmula XXVIII con una solución de yodo, trifenilfosfina e imidazol. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente en un disolvente adecuado tal como diclorometano, y el producto se puede aislar por métodos convencionales.

En la etapa (3) del Esquema de reacción III, un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinol de Fórmula XXIII se trata con un yodoalquilcarbamato de Fórmula XXIX para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina sustituida con éter de Fórmula XXX. La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con las condiciones de Williamson descritas en la etapa (9) del Esquema de reacción I, y el producto se puede aislar por métodos convencionales.

En las etapas (4) y (5) del Esquema de reacción III, un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de Fórmula XXX se oxida a un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-5*N*-óxido de Fórmula XXXI, que se amina para proporcionar una 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina de Fórmula XXXII, que es un subgénero de la Fórmula VII. Las etapas (4) y (5) del Esquema de reacción III se pueden llevar a cabo tal como se describe en las etapas (10) y (11), respectivamente, del Esquema de reacción I. En la etapa (5), las condiciones de aminación preferidas son la activación de un *N*-óxido de Fórmula XXXI por conversión a un éster y después hacer reaccionar el éster con un reactivo de aminación. La etapa (5) se lleva a cabo convenientemente por adición de hidróxido de amonio a una solución del *N*-óxido de Fórmula XXXI en un disolvente

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



5 en donde R_4 , A, Z, a y b se definen como anteriormente y Q es $-C(R_6)-N(R_8)-W-$, donde R_6 , R_8 , y W se definen como anteriormente. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar por métodos convencionales.

10 Las sulfamidas de Fórmula IId, en donde R_{3a} es $-Z-N(R_8)-Q-R_4$, Q es $-S(O)_2-N(R_8)-$, y Z, R_4 , y R_8 son como se han definido anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXXIII con cloruro de sulfurilo para generar un cloruro de sulfamoilo in situ, y después hacer reaccionar el cloruro de sulfamoilo con una amina de Fórmula $HN(R_8)R_4$. Alternativamente, las sulfamidas de Fórmula IId se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula XXXIII con un cloruro de sulfamoilo de Fórmula $R_4(R_8)N-S(O)_2Cl$. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar por métodos convencionales. Muchas aminas de Fórmula $HN(R_8)R_4$ y algunos cloruros de sulfamoilo de Fórmula $R_4(R_8)N-S(O)_2Cl$ están comercialmente disponibles; otros se pueden preparar usando métodos sintéticos conocidos. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar por métodos convencionales.

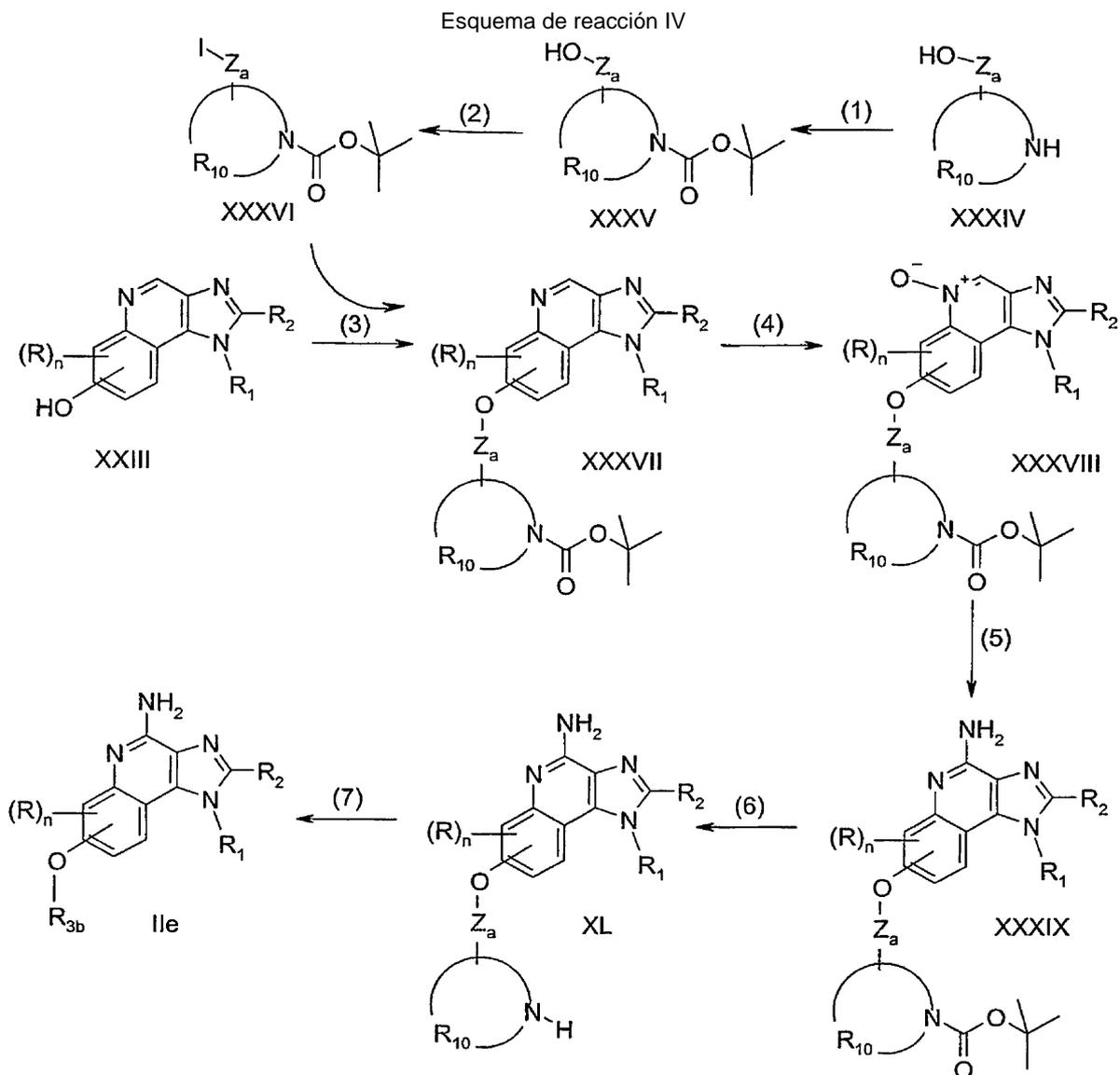
20 Los compuestos de Fórmula IId, en donde R_{3a} es $-Z-N(R_8)-R_4$, y Z, R_4 , y R_8 son como se han definido anteriormente, se pueden preparar mediante alquilación reductora de la 1H imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina aminosustituida de Fórmula XXXIII, en donde R_8 es hidrógeno. La alquilación se lleva a cabo convenientemente en dos partes mediante (i) adición de un aldehído o cetona a una solución de la 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina aminosustituida de Fórmula XXXIII o una de sus sales en un disolvente adecuado tal como DMF en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina. En la parte (ii) la reducción se lleva a cabo por adición de un agente reductor adecuado tal como el complejo borano-piridina. Tanto la parte (i) como la parte (ii) se pueden llevar a cabo a temperatura ambiente, y el producto o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden aislar por métodos convencionales. En los compuestos de Fórmula XXXIII, 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 anteriormente para proporcionar un compuesto de Fórmula IId, 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 anteriormente.

30

piperdinacarboxilato de *terc*-butilo en THF a 5 °C o temperatura ambiente y añadir lentamente azodicarboxilato de diisopropilo lo que proporciona un compuesto de Fórmula XXXVII en donde Z_a es un enlace, y R₁₀ es pentileno.

La oxidación de la etapa (4) del Esquema de reacción IV se puede llevar a cabo de acuerdo con las condiciones de reacción descritas en la etapa (10) del Esquema de reacción I o calentando una solución de un compuesto de Fórmula XXXVII en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo con ácido peracético a una temperatura tal como 50 °C y añadir después metabisulfito de sodio. El producto se puede aislar por métodos convencionales. Las etapas (5) a (7) del Esquema de reacción IV se pueden usar después para proporcionar un compuesto de Fórmula IIe.

10



Los compuestos de la invención también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción V, en donde R, R₁, R₂, y n son como se han definido anteriormente; Z se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquenileno, y alquilileno en donde 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 por el átomo de nitrógeno.

15

En la etapa (1) del Esquema de reacción V, un 1H-imidazo[4,5-c]quinolinol de Fórmula XXVI se trata con un dihaluro de Fórmula I-Z-Cl o Br-Z-Cl usando las condiciones de Williamson descritas en la etapa (9) del Esquema de reacción I para proporcionar un compuesto cloro-sustituido de Fórmula XLI, un subgénero de las Fórmulas I y II. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar por métodos convencionales.

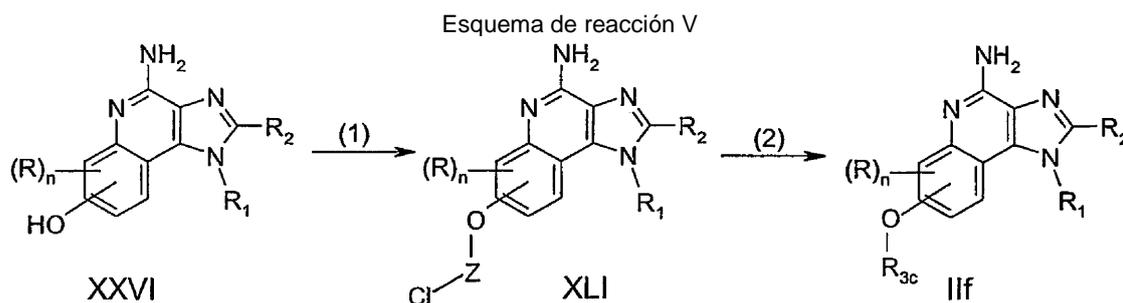
20

En la etapa (2) del Esquema de reacción V, un compuesto cloro-sustituido de Fórmula XLI se trata con una amina secundaria cíclica para proporcionar un compuesto de Fórmula IIe, un subgénero de las Fórmulas I y II. Muchas aminas secundarias cíclicas están comercialmente disponibles, tal como aziridinas, pirrolidinas, piperidinas, morfolinas, tiazolidinas, tiomorfolinas, piperazinas, azepanos, diazepanos, dihidroisoquinolinas, octahidroisoquinolinas,

25

dihidroquinolinas, octahidroquinolinas, y dihidroimidazoles; otras se pueden preparar usando métodos convencionales. La reacción se lleva a cabo convenientemente por adición de una amina cíclica secundaria a un compuesto de Fórmula XLI en un disolvente adecuado tal como DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base tal como carbonato de potasio a una temperatura elevada tal como 65 °C. El producto de Fórmula IIf o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden aislar por métodos convencionales.

Los compuestos de Fórmula IIf también se preparan a partir de 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinos de Fórmula XXIII, mostrado en el Esquema de reacción I. Un 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolínol de Fórmula XXIII se trata en primer lugar 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 se oxida después y se amina de acuerdo con los métodos descritos en las etapas (10) y (11) del Esquema de reacción I para proporcionar un compuesto de Fórmula XLI, que se trata después con una amina secundaria cíclica tal como se describe en la etapa (2) del Esquema de reacción V para proporcionar un compuesto de Fórmula IIf. El producto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden aislar por métodos convencionales.



Composiciones farmacéuticas y actividad biológica

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención tal como se ha descrito anteriormente con un soporte farmacéuticamente aceptable.

Las expresiones “una cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” significan una cantidad del compuesto suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, tal como la inducción de citocinas, la inmunomodulación, actividad antitumoral, y/o actividad antivírica. Aunque la cantidad exenta de principio activo o sal usada en una composición farmacéutica de la invención variará de acuerdo con factores conocidos del experto en la materia, tal como la naturaleza física y química del compuesto o sal, la naturaleza del soporte, y la pauta de dosificación prevista, se anticipa que las composiciones de la invención contendrán suficiente principio activo 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 (pg/kg) a aproximadamente 5 mg/kg, del compuesto o sal al sujeto. Se puede usar una variedad de formas farmacéuticas, tales como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, pomadas, formulaciones en aerosol, parches transdérmicos, parches transmucosales y similares.

Los compuestos o sales de la invención se pueden administrar como el único agente terapéutico en la pauta terapéutica, o bien los compuestos o sales de la invención se pueden administrar junto con otro o con otros principios activos, incluyendo modificadores adicionales de la respuesta inmune, antivirales, antibióticos, proteínas, péptidos, oligonucleótidos, etc.

Los compuestos o sales de la invención han mostrado inducir o inhibir la producción de determinadas citocinas en experimentos realizados de acuerdo con los ensayos definidos más adelante. Estos resultados indican que los compuestos o sales son útiles como modificadores de la respuesta inmune que pueden modular la respuesta inmune de numerosas formas diferentes, convirtiéndolos en útiles en el tratamiento de una variedad de tratamientos.

Entre las citocinas cuya producción se puede inducir mediante la administración de compuestos o sales de acuerdo con la invención incluyen de forma general el interferón α (IFN- α) y/o el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) así como determinadas interleucinas (IL). Las citocinas cuya biosíntesis se puede inducir mediante los compuestos o sales de la invención incluyen IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12, y una variedad de otras citocinas. Entre otros efectos, estas y otras citocinas pueden inhibir la producción de virus y el crecimiento de células tumorales, convirtiendo los compuestos o sales en útiles para el tratamiento de enfermedades víricas y enfermedades neoplásicas. De acuerdo con ello, la invención proporciona un método para inducir la biosíntesis de citocinas en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal o composición de la invención al animal. El animal al que se administra el compuesto o sal o composición para la inducción de la biosíntesis de citocinas 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 puede proporcionar un tratamiento terapéutico. Alternativamente, el compuesto o sal se puede administrar al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad de forma que la administración del compuesto o sal pueda proporcionar un tratamiento profiláctico.

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

Los compuestos o sales de la invención pueden tener también un efecto sobre la respuesta inmune adquirida. Por ejemplo, se puede inducir indirectamente la producción de la citocina IFN- γ de linfocito T auxiliar de tipo 1 (T_H1) y la producción de las citocinas IL-4, IL-5 y IL-13 de linfocito T auxiliar de tipo 2 (T_H2) se puede inhibir tras la administración de los compuestos o sales.

Otras citocinas cuya producción se puede inhibir mediante la administración de compuestos o sales de acuerdo con la invención incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Entre otros efectos, la inhibición de la producción de TNF- α puede proporcionar tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades mediadas por el TNF en animales, convirtiendo los compuestos o sales en útiles para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades autoinmunes. De acuerdo con ello, la invención proporciona un método para inhibir la biosíntesis de TNF- α en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal o composición de la invención al animal. El animal al que se administra el compuesto o sal o composición para la inducción de la biosíntesis de TNF- α puede tener una enfermedad como se describe más adelante, por ejemplo una enfermedad autoinmune, y la administración del compuesto o sal puede proporcionar un tratamiento terapéutico. Alternativamente, el compuesto o sal se puede administrar al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad de forma que la administración del compuesto o sal pueda proporcionar un tratamiento profiláctico.

Ya sea para tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad, y para realizar una inmunidad tanto innata como adquirida, el compuesto o sal o composición se puede administrar solo o junto con uno o más principios activos tal como, por ejemplo, un adyuvante para vacuna. Cuando se administra junto con otros componentes, el compuesto o sal y el resto de componente o componentes se pueden administrar independientemente; juntos pero independientemente tal como en una solución; o juntos y asociados entre sí tal como (a) unidos covalentemente o (b) asociados de forma no covalente, por ejemplo, en una suspensión coloidal.

Las enfermedades en las que los IRM identificados en la presente memoria se pueden utilizar como tratamientos incluyen pero no están limitadas a:

(a) enfermedades víricas tales como, por ejemplo, enfermedades resultantes de la infección por un adenovirus, un virus del herpes (por ejemplo, VHS-I, VHS-II, CMV, o VVZ), un virus de la viruela (por ejemplo, ortovirus de la viruela como variola o vaccinia, o molluscum contagiosum), un picomavirus (por ejemplo, rinovirus o enterovirus), un ortomixovirus (por ejemplo, el virus de la gripe), un paramixovirus (por ejemplo, virus paragripal, virus de las paperas, virus del sarampión, y virus sincitial respiratorio (RSV)), un coronavirus (por ejemplo, SARS), un papovavirus, (por ejemplo, virus del papiloma, como los que causan verrugas genitales, verrugas comunes, o verrugas plantares), un hepadnavirus (por ejemplo, virus de la hepatitis B) un flavivirus (por ejemplo, virus de la hepatitis C o virus del Dengue) o un retrovirus (por ejemplo, un lentivirus como el VIH);

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

(c) otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades fúngicas de clamidias que incluyen pero sin limitación candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica, o enfermedades parasíticas incluyendo pero sin limitación malaria, neumonía por pneumocystis canii, leishmaniosis, criptosporidiasis, toxoplasmosis, e infección por tripanosoma;

(d) enfermedades neoplásicas, tales como neoplasias intraepiteliales, displasia de cuello de útero, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma espinocelular, carcinoma de células renales, sarcoma de Kaposi, melanoma, leucemias entre las que se incluyen leucemia mielógena, linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de linfocitos T, leucemia de células pilosas y otros cánceres;

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

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

(g) enfermedades asociadas con la cicatrización de heridas tales como, por ejemplo, inhibición de la formación de queloides y otros tipos de cicatrización (por ejemplo, mejorar la cicatrización de heridas, incluyendo las heridas crónicas).

5 Adicionalmente, un compuesto IRM o sal de la presente invención también pueden ser útiles como adyuvante de vacuna para su uso junto con cualquier material que aumente la respuesta inmune humoral y/o mediada por células tales como, por ejemplo, inmunógenos vivos víricos, bacterianos o parasíticos; inmunógenos de virus inactivados, derivados de tumores, protozoos, derivados de organismos, fúngicos o bacterianos, toxoides, toxinas; auto-
10 antígenos; polisacáridos; proteínas, glicoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de ADN; vacunas autólogas; proteínas recombinantes; y similares, para su uso junto con, por ejemplo, BCG, cólera, peste, tífus, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, gripe A, gripe B, paragripe, polio, rabia, sarampión, paperas, rubeola, fiebre amarilla, tétanos, difteria, gripe B hemófila, tuberculosis, vacunas meningocócicas y neumocócicas, adenovirus, VIH, viruela aviar, citomegalovirus, dengue, leucemia felina, gripe aviar, VHS-1 y VHS-2, fiebre porcina clásica, encefalitis japonesa, virus sincitial respiratorio, rotavirus, virus del papiloma, fiebre amarilla y enfermedad de Alzheimer.

Algunos compuestos IRM o sales de la presente invención pueden ser especialmente útiles en individuos que tienen afectada la función inmune. Por ejemplo, algunos compuestos o sales se pueden usar para tratar las infecciones oportunistas y los tumores que se producen tras la supresión de la inmunidad mediada por células en, por ejemplo, pacientes con trasplante, pacientes de cáncer y pacientes con el VIH.

Así, 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 necesita (que tiene la enfermedad) administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de la invención al animal.

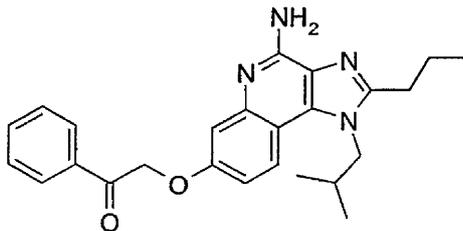
25 Una cantidad de un compuesto o sal eficaz para inducir o inhibir la biosíntesis de citocinas es una cantidad suficiente para hacer que uno o más tipos de células, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B produzcan una cantidad de una o más citocinas tales como, por ejemplo, IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 y IL-12 de forma que el nivel de estas citocinas aumente (induzca) o disminuya (inhiba) con respecto al nivel inicial. La cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la materia, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. La invención también proporciona un método para tratar una infección vírica en un animal y un método para tratar una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal o composición de la invención al animal. Una cantidad eficaz para tratar o para inhibir una infección vírica es una cantidad que causará una
35 reducción en una o más de las manifestaciones de una infección vírica, tal como lesiones víricas, carga vírica, velocidad de producción de virus y mortalidad, en comparación con los animales de control no tratados. La cantidad precisa que es eficaz para dicho tratamiento variará de acuerdo con factores conocidos en la materia, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad de un compuesto o sal eficaz para tratar una dolencia neoplásica es una
40 cantidad que causará una reducción en el tamaño del tumor o en el número de los focos tumorales. De nuevo, la cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la materia, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

Los objetos y ventajas de la presente memoria se ilustran adicionalmente por los siguientes ejemplos, pero los materiales y cantidades particulares de los mismos citados en dichos ejemplos, así como otras dolencias y detalles, no deberán tomarse como una limitación indebida de la presente invención.

Ejemplos

50 Ejemplo 1

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



55

Parte A

Una mezcla de ortoformiato de trietilo (92 ml, 0,55 moles) y 2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (75,3 g, 0,522 moles) (ácido de Meldrum) se calentó a 55 °C durante 90 minutos y después se enfrió a 45 °C. Una solución de 3-benciloxianilina (100,2 g, 0,5029 moles) en metanol (200 ml) se añadió lentamente a la reacción durante un periodo de 45 minutos manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 50 °C. Después, la reacción se calentó a 45 °C durante una hora, 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 mediante filtración y se lavó con etanol frío (~400 ml) hasta que el filtrado fue incoloro. Se aisló la 5-[[3-benciloxi]fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (170,65 g) en forma de un sólido pulverulento de color castaño.

RMN 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 moles) y fluido de transferencia térmica DOWTHERM A (800 ml) se calentó a 100 °C y después se añadió lentamente a un matraz que contenía fluido de transferencia térmica DOWTHERM A (1,3 l, calentado a 210 °C) durante un periodo de 40 minutos. Durante la adición, no se dejó que la temperatura disminuyera por debajo de 207 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 210 °C durante una hora, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración, se lavó con dietil éter (1,7 l), y acetona (0,5 l), y se secó en un horno para proporcionar 76,5 g de 7-benciloxiquinolin-4-ol en forma de un polvo de color castaño.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,53 (s, 1H), 7,99 (dd, *J*= 7,4, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (dd, *J*= 7,4, 2,5 Hz, 1H), 5,93 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H).

Parte C

30 Una mezcla de 7-benciloxiquinolin-4-ol (71,47 g, 0,2844 moles) y ácido propiónico (700 ml) se calentó a 125 °C con agitación intensa. Se añadió lentamente ácido nítrico (23,11 ml de 16 M) durante un periodo de 30 minutos manteniendo la temperatura de la reacción entre 121 °C y 125 °C. Tras la adición, la reacción se agitó a 125 °C durante 1 hora después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló mediante 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 de color grisáceo.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,77 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,17 (dd, *J*= 6,3, 3,3 Hz, 1H), 7,51-7,33 (m, 5H), 7,21-7,17 (m, 2H), 5,25 (s, 2H).

40 Parte D

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

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

Parte E

55 Se añadió trietilamina (38,6 ml, 0,277 moles) a una solución de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (72,9 g, 0,232 moles) en diclorometano (1200 ml). A continuación se añadió isobutilamina (25,24 ml, 0,2540 moles), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con agua (2 x) y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 67,4 g de (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)(2-metilpropil)amina en forma de un sólido de color marrón.

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (t, *J*= 4,8 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,42 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,27 (dd, *J*= 9,3, 2,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,60 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 2,00 (septete, *J*= 6,7 Hz, 1H), 0,96 (d, *J*= 6,3 Hz, 6H).

65

Parte F

Se añadió borohidruro sódico (29,0 g, 0,767 moles) en pequeñas porciones a una solución de cloruro de níquel(II) (22,8 g, 0,096 moles) en metanol (1,25 l). Se añadió a la mezcla resultante una solución de (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)(2-metilpropil)amina (67,4 g, 0,192 moles) en metanol (300 ml) y diclorometano (300 ml). Apareció un precipitado que se disolvió mediante la adición de diclorometano (500 ml). Se añadió más cantidad de borohidruro de sodio (~10 g) en pequeñas porciones hasta que desapareció la (7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)(2-metilpropil)amina. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa del auxiliar de filtración CELITE, y la torta de filtro se lavó con una mezcla 50:50 de diclorometano:metanol. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo oleoso de color negro se trató con agua y diclorometano. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se filtró. El filtrado se trató con carbón activo, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 55,4 g de 7-benciloxi-N⁴-(2-metilpropil)quinolina-3,4-diamina en forma de un semisólido de color marrón.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,94 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,21 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*= 9,5, 2,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,92 (t, *J*= 7,0 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,04 (t, *J*= 6,9 Hz, 2H), 1,75 (septete, *J*= 6,8 Hz, 1H), 0,89 (d, *J*= 6,3 Hz, 6H).

Parte G

Se añadió ortobutirato de trimetilo (29,75 ml, 0,1859 moles) en tres porciones a una solución de 7-benciloxi-N⁴-(2-metilpropil)quinolina-3,4-diamina (54,6 g, 0,170 moles) en tolueno (795 ml). A continuación se añadió clorhidrato de piridina (1,96 g), y la reacción se calentó a 105 °C y se agitó durante cuatro horas. Se añadió una cantidad adicional de ortobutirato de trimetilo (7 ml, 40 mmoles), y la reacción se agitó durante tres horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo oleoso se trató con cloroformo, que se eliminó a presión reducida para eliminar el tolueno residual, y de nuevo se diluyó con cloroformo (1,2 l). La solución resultante se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, agua, y salmuera; se secó con sulfato de magnesio; se filtró; y se concentró a presión reducida para dar 60,3 g de 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido oleoso de color marrón, que contenía una pequeña cantidad de tolueno (0,93 equivalentes).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,25 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 7,53-7,12 (m, 6H), 5,31 (s, 2H), 4,42 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,94 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,25-2,09 (m, 1H), 1,90 (sextete, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,04 (t; *J*= 7,5 Hz, 3H), 0,89 (d, *J*= 6,3 Hz, 6H).

Parte H

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

Parte I

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,52-7,28 (m, 5H), 7,12 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J*= 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,28 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 2,86 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,83 (sextete, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,01 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*= 7,0 Hz, 6H).

Parte J

7-Benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina (21,4 g, 55,1 mmoles) se disolvió en etanol a temperatura de reflujo (2 l), y se añadió paladio al 10% sobre carbono (5,4 g, 5,1 mmoles) a la solución caliente. La reacción se puso bajo presión de hidrógeno (3,4 x 10⁵ Pa, 50 psi) durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con etanol caliente (500 ml) y metanol (400 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 14,5 g de un sólido de color crema. Una pequeña parte del sólido se recristalizó en 2-propanol para proporcionar 4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de cristales de color blanco, *mp* > 265 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (br s, 1H), 7,78 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J=8,9$, 2,6 Hz, 1H), 6,29 (br s, 2H), 4,26 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,14 (septete, $J=6,7$ Hz, 1H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 6H);

5 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 156,1, 152,3, 151,9, 146,9, 133,1, 126,5, 121,2, 111,9, 109,9, 108,4, 51,3, 28,8, 28,7, 21,0, 19,3, 13,9;

MS (APCI+) m/z 299 (M+H) $^+$;

10 Anál. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: %C, 68,43; %H, 7,43; %N, 18,78. Encontrado: %C, 68,38; %H, 7,27; %N, 18,74.

Parte K

15 Una solución caliente de 4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (266 mg, 0,891 mmoles) en DMF (20 ml) se enfrió a aproximadamente 0 °C. Se añadió carbonato de cesio (580 mg, 1,78 mmoles) sólido. Después de diez minutos, se añadió 2-bromoacetofenona (186 mg, 0,935 mmoles) en una porción, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Un análisis realizado mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) indicó la presencia de material de partida. Se añadió una cantidad adicional de 2-bromoacetofenona, y la reacción se agitó durante seis horas. La reacción se vertió sobre

20 agua desionizada (200-300 ml) y se agitó durante 15 horas. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con cloroformo: metanol comprendida en intervalos de 99,5:0,5 a 98:2). Después, el producto se recristalizó en acetonitrilo, se aisló mediante filtración, y se secó durante la noche al vacío a nivel alto para proporcionar 222 mg de 2-(4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-iloxi)-1-feniletanona en forma de cristales de color blanco, pf 178,0-180,0 °C.

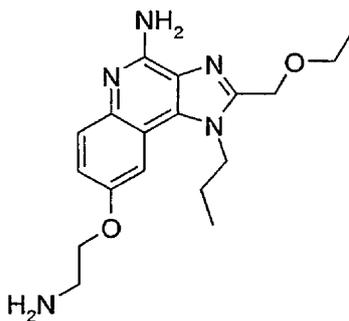
25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04-8,00 (m, 2H), 7,81 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,23 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J=9,0$, 2,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,36 (br s, 2H), 4,20 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,34 (septete, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,08 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=6,7$ Hz, 6H);

30 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 193,7, 156,9, 153,1, 151,4, 146,3, 134,5, 133,8, 133,7, 128,8, 127,9, 125,7, 121,0, 113,4, 110,4, 108,5, 70,4, 52,4, 29,6, 29,0, 21,4, 19,7, 14,0; MS (APCI) m/z 417 (M+H) $^+$;

Anál. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$: %C, 72,09; %H, 6,78; %N, 13,45. Encontrado: %C, 71,89; %H, 6,58; %N, 13,24.

35 Ejemplo 2

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



40

Parte A

El procedimiento general descrito en la Parte A del Ejemplo 1 se usó con la siguiente modificación. Una solución de 4-benciloxianilina (100 g, 0,5 moles) en metanol (150 ml) se usó en lugar de una solución de 3-benciloxianilina. La adición de esta solución se llevó a cabo durante un periodo de una hora manteniendo la temperatura entre 57-60 °C. El producto de reacción, 5-[[[(4-benciloxi)fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (136,7 g) se aisló en forma de un polvo de color amarillo.

50 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,23 (d, $J=15,2$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J=14,3$ Hz, 1H), 7,53-7,30 (m, 7H), 7,10-7,04 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 1,66 (s, 6H).

Parte B

55 Una solución de 5-[[[(4-benciloxi)fenilimino]metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxano-4,6-diona (127,2 g, 0,360 moles) y fluido de transferencia térmica DOWTHERM A (500 ml) se calentó a 100 °C y después se añadió lentamente a un matraz

que contenía fluido de transferencia térmica DOWTHERM A (1 l, calentado a 250 °C) durante un periodo de 90 minutos. Durante la adición, no se dejó que la temperatura disminuyera por debajo de 245 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 250 °C durante 30 minutos, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración, se lavó con dietil éter (1 l) y acetona (250 ml), y se secó durante dos horas al vacío para proporcionar 65,7 g de 6-benciloxiquinolin-4-ol en forma de un polvo de color amarillo.

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

10 Parte C

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,98 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53-7,30 (m, 6H), 5,25 (s, 2H).

20 Parte D

Se siguió el método general descrito en la Parte D del Ejemplo 1 para convertir 6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol (46,93 g, 158,4 mmoles) en 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina, que se aisló en forma de un sólido de color castaño que contenía algo de DMF.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 5,39 (s, 2H).

30 Parte E

Se añadió trietilamina (44 ml, 0,32 moles) a una solución del material de la Parte D en diclorometano (790 ml). Se añadió a continuación *n*-propilamina (19,48 ml, 237,0 mmoles) durante un periodo de 25 minutos, y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (500 ml), se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se recristalizó en 2-propanol para proporcionar 39,1 g de (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)propilamina en forma de agujas finas de color amarillento-marrón.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,58-7,33 (m, 6H), 5,30 (s, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 1,67 (sextete, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

40 Parte F

Se añadieron (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)propilamina (18,00 g, 53,35 mmoles), platino al 5% sobre carbono (5,3 g), tolueno (200 ml) y 2-propanol (20 ml) se añadieron a un recipiente Parr. El recipiente se purgó con nitrógeno y después se puso bajo presión de hidrógeno (2,1 x 10⁵ Pa, 30 psi) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa del auxiliar de filtración CELITE, y la torta de filtro se lavó con tolueno (1 l) y 2-propanol (1 l). El filtrado de color naranja se concentró a presión reducida. Se añadió heptano al residuo y posteriormente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó al vacío (13,3 Pa, 0,1 torr) durante 30 minutos para proporcionar 17,0 g de 6-benciloxi-*N*⁴-propilquinolina-3,4-diamina en forma de un aceite viscoso de color marrón que contiene algo de tolueno.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,43-7,11 (m, 5H), 7,05 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,62 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,47 (sextete, *J* = 7,3 Hz, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

55 Parte G

Una solución de cloruro de etoxiacetilo (6,53 g, 53,3 mmoles) en diclorometano (65 ml) se añadió gota a gota a una solución del material de la Parte F en diclorometano (200 ml), y la reacción se agitó durante 16 horas. Se formó un precipitado que se aisló por filtración y se lavó con hexanos frío. El sólido se secó durante 30 minutos a presión reducida para proporcionar 16,1 g de clorhidrato de *N*-(6-benciloxi-4-propilaminoquinolin-3-il)-2-etoxiacetamida en forma de un polvo de color castaño.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,14 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 9,4, 2,6 Hz, 1H), 7,56-7,35 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,64 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 1,61 (sextete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Parte H

Se añadió trietilamina (22,16 ml, 159,0 mmoles) a una solución de clorhidrato de N-(6-benciloxi-4-propilaminoquinolin-3-il)-2-etoxiacetamida (16,1 g) en etanol (265 ml), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El etanol se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo. La solución resultante se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo y se concentró a presión reducida para dar 14,32 g de 8-benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido cristalino de color marrón.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,54-7,33 (m, 6H), 5,38 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,59 (at, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,57 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,84 (sextete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Parte I

8-Benciloxi-2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (15,00 g, 39,84 mmoles) y etanol (300 ml) se añadieron a un recipiente Parr. Se añadió a continuación una mezcla de hidróxido de paladio (2,0 g, 20% sobre carbono) en etanol (100 ml). El recipiente se purgó con nitrógeno y se puso bajo presión de hidrógeno (1,7 x 10⁵ Pa, 25 psi) y se agitó durante tres horas. Después, el recipiente se volvió a rellenar con hidrógeno (1,7 x 10⁵, 25 psi) y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa del auxiliar de filtración CELITE, y la torta de filtro se lavó con metanol (2 l). El filtrado se concentró a presión reducida, y el aceite de color naranja se disolvió en tolueno y se concentró a presión reducida para proporcionar 10,7 g de 2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-ol en forma de un sólido granulado de color naranja.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,51 (at, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,57 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,91 (sextete, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Parte J

Una solución de carbonato de di-*tert*-butilo (36,0 g, 0,165 moles) en tetrahidrofurano (THF) (80 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2-aminoetanol (10,0 g, 0,164 moles) en THF (50 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (66 ml), y la reacción se agitó durante 16 horas. Se formó un precipitado. El THF se eliminó a presión reducida, y se añadió lentamente una disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 15% para ajustar la mezcla resultante a pH 3. La mezcla se extrajo después con acetato de etilo (3 x), y los extractos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 23,6 g de 2-hidroxietilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro que contenía algo de acetato de etilo.

Parte K

Se añadió yodo (30,46 g, 0,120 moles) en tres partes a una solución de trifenilfosfina (28,85 g, 0,110 moles) e imidazol (7,49 g, 0,110 moles) en diclorometano (654 ml), y la reacción se agitó hasta que el yodo se disolvió. Una solución de 2-hidroxietilcarbamato de *tert*-butilo (17,7 g, 0,110 moles) en diclorometano (150 ml) se añadió durante un periodo de 45 minutos, y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se agitó hasta que la solución se volvió incolora. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, agua y salmuera; se secó con sulfato de magnesio; se filtró; y se concentró a presión reducida. El aceite resultante de color amarillo pálido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 80:20 de hexanos:acetato de etilo) para proporcionar un aceite pálido de color amarillo que cristalizó lentamente para obtener 24,6 g de 2-yodoetilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

Parte L

Se añadió carbonato de cesio sólido (18,33 g, 56,22 mmoles) a una solución de 2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-ol (10,7 g, 37,5 mmoles), preparada en las Partes A-I, en DMF (185 ml). Se añadió 2-yodoetilcarbamato de *tert*-butilo (11,17 g, 41,2 mmoles), preparado en las Partes J y K, y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fracción orgánica se lavó con agua (4 x 100 ml) y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color negro. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 98:2 diclorometano:metanol) para dar 14,6 g de [2-(2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-iloxi)etil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido cerúleo de color castaño.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,64 (at, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,57 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,41 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,93 (sextete, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,16 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Parte M

5 Se añadió mCPBA (pureza 60%, 12,76 g, 44,36 mmoles) en una porción a una solución de [2-(2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)etil]carbamato de *tert*-butilo (14,4 g, 33,6 mmoles) y cloroformo (150 ml); la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (100 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloroformo (250 ml) y la fracción orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5%, agua y salmuera; se secó con sulfato de magnesio; se filtró; y se concentró a presión reducida. El aceite resultante de color rojo se trituró con acetato de etilo para proporcionar 9,7 g de 2-[(2-etoximetil-5-oxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]etilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un polvo de color melocotón.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,71 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J*= 9,5, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (t, *J*= 5,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,62 (at, *J*= 7,8 Hz, 2H), 4,24 (t, *J*= 5,6 Hz, 2H), 3,58 (q, *J*= 6,9 Hz, 2H), 3,41 (q, *J*= 5,8 Hz, 2H), 1,92 (sextete, *J*= 7,6 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,17 (t, *J*= 6,8 Hz, 3H), 1,03 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H).

Parte N

20 Se añadió hidróxido de amonio (50 ml) a una solución de 2-[(2-etoximetil-5-oxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]etilcarbamato de *tert*-butilo (9,7 g, 22 mmoles) en diclorometano (120 ml), y la mezcla se enfrió a 10 °C. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (4,16 g, 21,8 mmoles) en pequeñas porciones, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 15 °C. La reacción se agitó durante 16 horas; se formó un precipitado de color castaño. Se añadió diclorometano (500 ml), y el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con dietil éter para proporcionar 3,98 g de [2-(4- amino-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)etil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un polvo fino. La capa orgánica se lavó sucesivamente con hidróxido de amonio, agua, y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 4,4 g de 2-[(4-amino-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]etilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un polvo de color melocotón.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), -7,12 (dd, *J*= 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (t, *J*= 5,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,54 (at, *J*= 7,9 Hz, 2H), 4,09 (t, *J*= 5,9 Hz, 2H), 3,56 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,35 (q, *J*= 5,8 Hz, 2H), 1,90 (sextete, *J*= 7,7 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,16 (t, *J*= 6,9 Hz, 3H), 1,02 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H).

Parte O

35 Una solución de cloruro de hidrógeno (55 ml de 1,2 M) en etanol se añadió a 2-[(4-amino-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]etilcarbamato de *tert*-butilo (3,98 g, 8,97 mmoles), y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante de color amarillo se disolvió en un pequeño volumen de agua y se añadió una solución acuosa de acetona al 10% para ajustar a pH 13. Después, la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 l), y la combinación de extractos se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 2,63 g de 8-(2-aminoetoxi)-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas finas de color melocotón, pf 157-159 °C.

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J*= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,55-4,50 (m, 2H), 4,04 (t, *J*= 5,6 Hz, 2H), 3,56 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,94 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 1,91 (sextete, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,16 (t, *J*= 6,9 Hz, 3H), 1,04 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H);

50 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,3, 150,5, 148,9, 140,0, 132,7, 127,6, 126,6, 117,1, 114,6, 102,3, 70,6, 65,3, 64,2, 46,8, 41,1, 23,3, 14,9, 10,8;

MS (APCI) *m/z* 344,2081 (344,2087 calc. para C₁₈H₂₅N₅O₂, M+H);

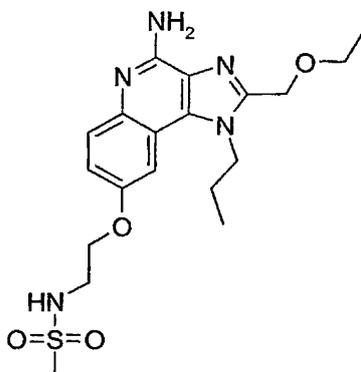
55 Anál. Calc. para C₁₈H₂₅N₅O₂: %C, 62,95; %H, 7,34; %N, 20,39. Encontrado: %C, 62,68; %H, 7,22; %N, 20,26.

60

65

Ejemplo 3

N-[2-(4-Amino-2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-iloxi)etil]metanosulfonamida



5

Se añadió anhídrido metanosulfónico (0,265 g, 1,52 mmoles) en una porción a una solución de 8-(2-aminoetoxi)-2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,46 mmoles) en diclorometano (10 ml), y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se formó un precipitado. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (25 ml de 10%) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano. La combinación de fracciones orgánicas se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color blanco se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con una mezcla diclorometano:metanol comprendida en intervalos de 97:3 a 94:6) y después se recristalizó en acetonitrilo para dar 0,302 g de N-[2-(4-amino-2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-iloxi)etil]metanosulfonamida en forma de cristales granulares de color blanco, p_f 178-179,5 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,56-4,51 (m, 2H), 4,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,56 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,40 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 152,7, 150,6, 148,9, 140,1, 132,7, 127,6, 126,7, 117,0, 114,6, 102,6, 67,3, 65,3, 64,2, 46,7, 41,9, 23,3, 14,9, 10,8;

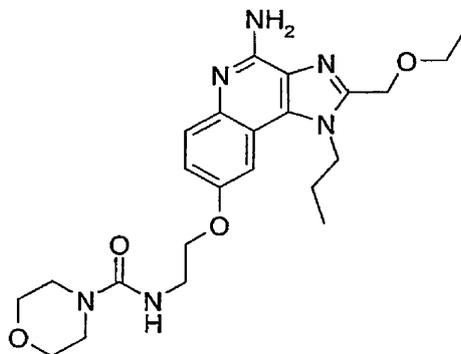
MS (APCI) m/z 422,1850 (422,1862 calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, M+H);

Anál. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: %C, 54,14; %H, 6,46; %N, 16,61; %S, 7,61. Encontrado: %C, 54,19; %H, 6,65; %N, 16,26; %S, 7,81.

Ejemplo 4

30

N-(2-([4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il]oxi)etil)morfolina-4-carboxamida



Se añadió cloruro de 4-morfolinacarbonilo (0,177 ml, 1,52 mmoles) gota a gota a una solución de 8-(2-aminoetoxi)-2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,46 mmoles) en diclorometano, y la reacción se agitó durante diez minutos. A continuación se añadió trietilamina (0,418 ml, 3,00 mmoles) y la reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (50%) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y después se diluyó con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se trató con ácido clorhídrico concentrado y agua. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración, se lavó con agua y dietil éter, y se secó en

un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 0,180 g de clorhidrato de *N*-(2-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi]etil)morfolina-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco, pf 200-202 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,47 (s, 1H), 8,71 (bs, 2H), 7,79 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*= 9,3, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (t, *J*= 5,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 2 2H), 4,65 (t, *J*= 7,8 Hz, 2H), 4,19 (t, *J*= 6,1 Hz, 2H), 3,59 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,52 (t, *J*=4,7 Hz, 4H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,26 (t, *J*= 4,9 Hz, 4H), 1,90 (sextete, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,17 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H), 1,03 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H);

MS (APCI) *m/z* 457,2557 (457,2563 calc. para C₂₃H₃₂N₆O₄, M+H);

Anál. Calc. para C₂₃H₃₂N₆O₄•1,0HCl•1,0H₂O: %C, 54,06; %H, 6,90; %N, 16,45; %Cl, 6,94. Encontrado: %C, 54,36; %H, 6,74; %N, 16,57; %Cl, 6,99.

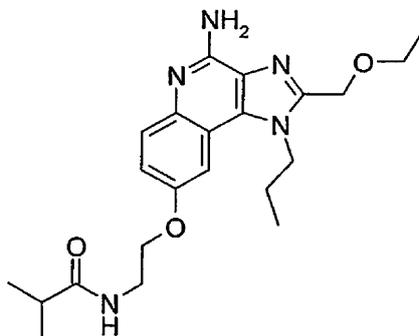
El filtrado ácido se enfrió a 0 °C y se ajustó a pH 13 con la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%; la solución resultante opaca se extrajo con diclorometano. La combinación de extractos se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color blanco se trituró con acetonitrilo caliente y se aisló mediante filtración para dar 0,114 g de *N*-(2-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-8-il] oxi]etil)morfolina-4-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, pf 203-208 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J*= 9,2, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (t, *J*= 5,2 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,12 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 3,59-3,42 (m, 7H), 3,28-3,24 (m, 5H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,16 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 1,02 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H);

Anál. Calc. para C₂₃H₃₂N₆O₄•0,25H₂O: %C, 59,92; %H, 7,11; %N, 18,23. Encontrado: %C, 59,99; %H, 7,10; %N, 18,15.

Ejemplo 5

Clorhidrato de *N*-(2-[[4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-8-il]oxi]etil)-2-metilpropanamida



Cloruro de isobutirilo (0,160 ml, 1,53 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de 8-(2-aminoetoxi)-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,46 mmoles) en diclorometano (10 ml), y la reacción se agitó durante 16 horas. Se formó un precipitado, y se añadió diclorometano (10 ml). El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con diclorometano (20 ml) y dietil éter (75 ml), y se secó durante una hora a presión reducida para proporcionar 0,511 g de clorhidrato de *N*-(2-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi]etil)-2-metilpropanamida en forma de un sólido de color crema, pf 240-242 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,89 (s, 1H), 8,73 (bs, 2H), 8,06 (t, *J*= 5,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*= 8,9, 2,1 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,67-4,61 (m, 2H), 4,18 (t, *J*= 5,9 Hz, 2H), 3,59 (q, *J*= 6,8 Hz, 2H), 3,48 (q, *J*= 5,6 Hz, 2H), 2,41 (septete, *J*= 6,9 Hz, 1H), 1,91 (sextete, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,18 (t, *J*= 6,8 Hz, 3H), 1,04 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*= 6,9 Hz, 6H);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,5, 155,3, 152,1, 148,1, 134,9, 128,4, 124,7, 120,2, 119,3, 113,2, 104,2, 66,8, 65,6, 63,8, 47,1, 37,8, 33,9, 23,1, 19,5, 14,9, 10,6;

MS (APCI) *m/z* 414,2499 (414,2505 calc. para C₂₂H₃₁N₅O₃, M+H);

Anál. Calc. para C₂₂H₃₁N₅O₃•1,0HCl: %C, 58,72; %H, 7,17; %N, 15,56; %Cl, 7,88.

Encontrado: %C, 58,51; %H, 7,40; %N, 15,56; %Cl, 7,88.

torta del filtro se lavó con etanol (1 l), metanol (2 l) y diclorometano (2 l). La combinación de filtrados se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color castaño, que se trituroó con etanol frío y se aisló mediante filtración para dar 30 g de 1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de un sólido granular de color castaño.

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,12 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*= 9,3, 2,5 Hz, 1H), 4,36 (d, *J*= 7,4 Hz, 2H), 2,91 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,88 (sextete, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,03 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H), 0,92 (d, *J*= 7,1 Hz, 6H).

10 Parte B

Se usaron los métodos generales descritos en las Partes J y K del Ejemplo 2 para preparar 16,2 g de 3-yodopropilcarbamato de *terc*-butilo a partir de 3-amino-1-propanol (6,55 g, 8,72 mmoles); el producto se aisló en forma de un sólido de color amarillo.

15 Parte C

20 Se usó una modificación del método general descrito en la Parte L del Ejemplo 2 para tratar 1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol con 3-yodopropilcarbamato de *terc*-butilo. La mezcla de reacción se diluyó con agua; se formó un precipitado. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y después con dietil éter hasta que el filtrado fue transparente, y se secó durante la noche en un horno de vacío a 60 °C para dar 3-[[1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-*il*]oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un polvo de color castaño.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,19 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J*= 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,99-6,86 (m, 1H), 4,40 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 4,15 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H), 3,14 (q, *J*= 6,4 Hz, 2H), 2,92 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H), 2,27-2,09 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,04 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, *J*= 6,1 Hz, 6H).

Parte D

30 Se usaron los métodos generales descritos en las Partes M y N del Ejemplo 2 para convertir 3-[[1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-*il*]oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo en 3-[[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-*il*]oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo, que se aisló en forma de cristales de color crema, pf 162,5-164 °C.

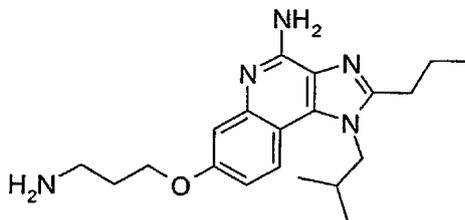
35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,89 (dd, *J*= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,28 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,04 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,11 (q, *J*= 6,5 Hz, 2H), 2,86 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,2-2,09 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,01 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H);

MS (APCI) *m/z* 456,2960 (456,2975 calc. para C₂₅H₃₇N₅O₃, M+H);

40 Anál. Calc. para C₂₅H₃₇N₅O₃: %C, 65,91; %H, 8,19; %N, 15,37. Encontrado: %C, 65,65; %H, 8,18; %N, 15,19.

Ejemplo 8

45 7-(3-Aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



50 Se usó una modificación del método general descrito en la Parte O del Ejemplo 2 para desproteger el 3-[[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-*il*]oxi]propilcarbamato de *terc*-butilo. Se formó un precipitado en la mezcla acuosa a pH 13 que se aisló mediante filtración para proporcionar 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, pf 173-174 °C.

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J*= 3,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,28 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,10 (t, *J*= 6,7 Hz, 2H), 2,86 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,72 (t, *J*= 6,8 Hz, 2H), 2,2-2,08 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,6 (bs, 2H), 1,02 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H);

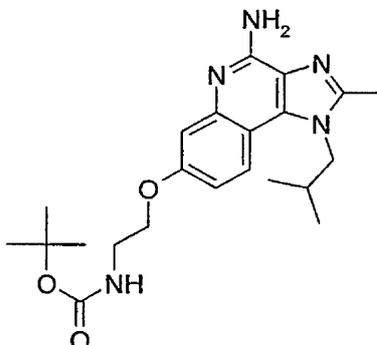
MS (APCI) *m/z* 356,2464 (356,2450 calc. para C₂₀H₂₉N₅O, M+H);

Anál. Calc. para C₂₀H₂₉N₅O: %C, 67,58; %H, 8,22; %N, 19,70. Encontrado: %C, 67,25; %H, 7,94; %N, 19,75.

Ejemplo 9

2-{{4-Amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi} etilcarbamato de *terc*-butilo

5

Parte A

- 10 La preparación de 7-benciloxi-*N*⁴-(2-metilpropil)quinolina-3,4-diamina se ha descrito en las Partes A-F del Ejemplo 1. Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió ortoacetato de trietilo (4,59 ml, 25,0 mmoles) a una solución de 7-benciloxi-*N*⁴-(2-metilpropil)quinolina-3,4-diamina (8,05 g, 25,0 mmoles) en xilenos (130 ml), y la solución resultante se calentó a temperatura de reflujo (160 °C) durante la noche. El volumen de disolvente se redujo a 70 ml usando una trampa Dean-Stark. Durante un periodo de varios días, se formó un precipitado. Se añadió dietil éter, y el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con dietil éter para proporcionar 6,81 g de 7-benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un polvo de color marrón claro.

15

Parte B

- 20 Se usó el método descrito en la Parte J del Ejemplo 1 para convertir 7-benciloxi-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina a 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol, que se obtuvo en forma de un sólido, *pf* >250 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,19 (septete, *J* = 6,9 Hz, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H);

25

MS (APCI) *m/z* 256,2 (256,3 calc. para C₁₅H₁₇N₃O, M+H);

Anál. Calc. para C₁₅H₁₇N₃O: %C, 70,56; %H, 6,71; %N, 16,46. Encontrado: %C, 70,33; %H, 6,66; %N, 16,35.

Parte C

- 30 El 2-yodoetilcarbamato de *terc*-butilo (2,55 g, 9,41 mmoles), preparado como se ha descrito en las Partes J y K del Ejemplo 2, se añadió a una mezcla de 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (2,00 g, 7,83 mmoles) y carbonato de cesio (3,83 g, 11,7 mmoles) en DMF (30 ml), y la reacción se calentó a 60 °C durante cuatro horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el sólido resultante se trituró con agua y se aisló mediante filtración para dar 2,57 g de 2-{{2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color marrón claro.

35

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 4,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,38 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,28-2,11 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,94 (d, 1 = 6,4 Hz, 6H).

40

Parte D

- 45 Se usaron los métodos generales descritos en las Partes M y N del Ejemplo 2 usando 2-{{2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}etilcarbamato de *terc*-butilo como material de partida. El producto en bruto se recrystalizó en etanol para dar 1,29 g de 2-{{4-amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color naranja-amarillo, *pf* 226,9-228,2 °C.

50

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H);

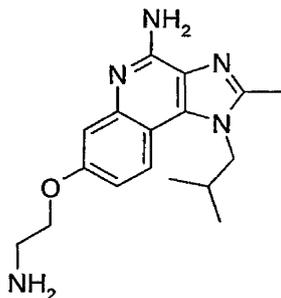
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,0, 155,7, 151,9, 149,2, 146,5, 132,8, 125,0, 121,1, 111,4, 109,1, 108,2, 77,7, 66,1, 51,6, 28,8, 28,2, 19,2, 13,9;

MS (APCI) m/z 414,2507 (414,2505 calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$, M+H);

Anál. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$: %C, 63,90; %H, 7,56; %N, 16,94. Encontrado: %C, 63,74; %H, 7,41; %N, 16,80.

Ejemplo 10

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

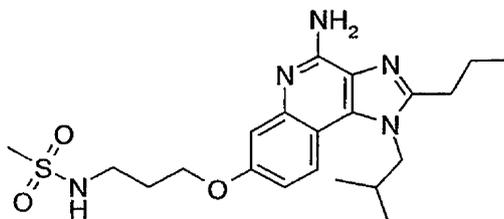


Se siguió el método general descrito en la Parte O del Ejemplo 2 para convertir el 2-[[4-amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo]xi]etilcarbamato de *tert*-butilo (1,29 g, 3,12 mmoles) en 1,1 g de 7-(2-aminoetoxi)-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, aislada en forma de un polvo de color blanco. El producto no se recristalizó.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,27 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,94 (bs, 2H), 0,93 (d, J = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 11

N-{3-[4-Amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo]propil}metanosulfonamida



Se añadió anhídrido metanosulfónico (0,245 g, 1,41 mmoles) en una porción a una suspensión de 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,41 mmoles) en cloroformo, y la reacción se agitó durante 18 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la reacción se agitó durante 20 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo. La combinación de fracciones orgánicas se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color crema se disolvió en ácido clorhídrico concentrado; la solución se enfrió después a 0 °C y se ajustó a pH 13 con adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. La solución opaca se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó en acetonitrilo para dar 0,160 g de *N*-{3-[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo]propil}metanosulfonamida en forma de un sólido floculento de color blanco, pf 166,5-168,5 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,085 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,29 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,14 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,14 (septete, J = 7,0 Hz, 1H), 1,95 (quintete, J = 6,6 Hz, 2H), 1,83 (sextete, J = 7,3 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7,1 Hz, 6H);

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ 157,1, 152,6, 151,8, 146,2, 132,8, 125,1, 121,2, 111,6, 109,0, 108,0, 64,7, 51,2, 39,4, 39,2, 29,3, 28,7, 28,5, 20,9, 19,1, 13,8;

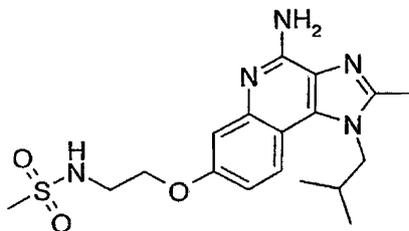
MS (APCI) m/z 434,2235 (434,2226 calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, MH);

Anál. Calc. para $C_{21}H_{31}N_5O_3S$: %C, 58,18; %H, 7,21; %N, 16,15; %S, 7,40. Encontrado: %C, 57,87; %H, 7,56; %N, 16,02; %S, 7,72.

Ejemplo 12

5

N-{2-[4-Amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]etil}metanosulfonamida



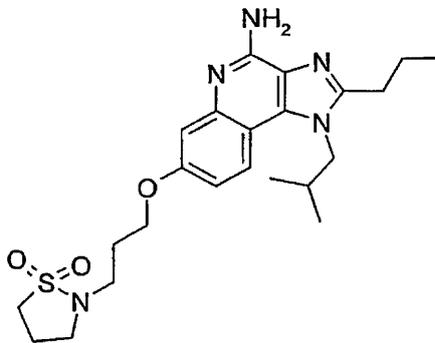
10 Se usó el método general descrito en el Ejemplo 11 para convertir 7-(3-aminopropoxi)-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en 0,014 g de *N*-{2-[4-amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]etil}metanosulfonamida, que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN 1H . (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=9,3, 2,6$ Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,30 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,39 (q, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,97 (s, 2,58 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 1H), 0,93 (d, $J=6,9$ Hz, 6H);

MS (APCI) m/z 392,1758 (392,1756 calc. para $C_{18}H_{25}N_5O_3S$, M+H).

20 Ejemplo 13

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



25 Se añadió cloruro de 3-cloropropanesulfonilo (0,206 ml, 1,69 mmoles) gota a gota a una suspensión de 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,41 mmoles) en cloroformo (17 ml), y la reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en DMF (17 ml). A continuación se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,316 ml, 2,11 mmoles), y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se vertió sobre agua, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La combinación de fracciones orgánicas se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 97:3 diclorometano:metanol) seguido por recristalización en acetonitrilo para proporcionar 0,237 g de 743-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)propoxi]-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color blanco de tipo aguja, pf 142-144 °C.

30 RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J=9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,29 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,26-3,17 (m, 4H), 3,09 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,86 (at, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,28-1,96 (m, 5H), 1,84 (sextete, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 6H);

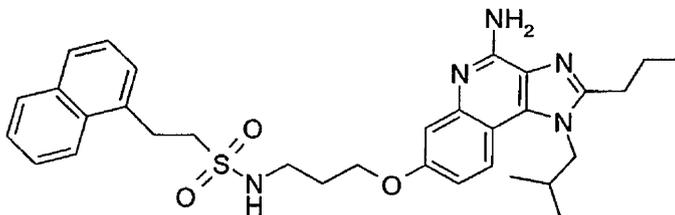
40 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,0, 152,6, 151,9, 146,5, 132,8, 125,1, 121,2, 111,5, 109,0, 108,2, 64,8, 51,2, 46,8, 46,1, 41,3, 28,7, 28,6, 27,3, 20,9, 19,1, 18,3, 13,8;

45 MS (APCI) m/z 460,2391 (460,2382 calc. para $C_{23}H_{33}N_5O_3S$, M+H);

Anál. Calc. para $C_{23}H_{33}N_5O_3S$: %C, 60,11; %H, 7,24; %N, 15,24; %S, 6,98. Encontrado: %C, 59,52; %H, 7,23; %N, 15,16; %S, 6,80.

Ejemplo 14

5 *N*-(3-{[4-Amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il]oxi}propil)-2-(1-naftil)etanosulfonamida



10 Se añadió cloruro de 2-(1-naftil)etanosulfonilo (0,358 g, 1,40 mmoles) en una porción a una suspensión de 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,41 mmoles) en cloroformo, y la reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió trietilamina (0,250 ml, 1,79 mmoles). La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante de color amarillo pálido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con una mezcla de diclorometano:etanol comprendida en 99:1 a 94:6) y posterior recristalización en acetonitrilo para dar

15 0,341 g de *N*-(3-1[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}propil)-2-(1-naftil)etanosulfonamida en forma de cristales de color blanco, n_p 164-168 °C.

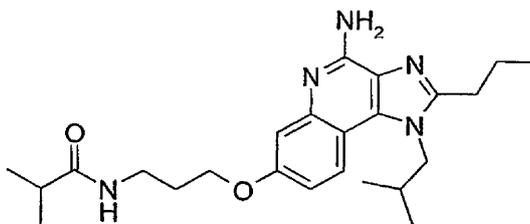
20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (ad, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,61-7,49 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,08 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 9,2, 2,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,28 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 4,14 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,47-3,31 (m, 4H), 3,22 (q, *J*= 6,4 Hz, 2H), 2,86 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,21-2,06 (m, 1H), 1,99 (quintete, *J*= 6,7 Hz, 2H), 1,84 (septete, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,02 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*= 6,5 Hz, 6H);

MS (APCI) *m/z* 574,2847 (574,2852 calc. para C₃₂H₃₉N₅O₃S, M+H);

25 Anál. Calc. para C₃₂H₃₉N₅O₃S: %C, 66,99; %H, 6,85; %N, 12,21. Encontrado: %C, 66,67; %H, 6,98; %N, 12,22.

Ejemplo 15

30 *N*-(3-[4-Amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}propil)- 2-metilpropanamida



35 Una solución de 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,41 mmoles) en cloroformo (15 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de isobutirilo (0,147 ml, 1,40 mmoles) gota a gota, y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con cloroformo y se vertió sobre una solución acuosa de carbonato de sodio al 3%. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color blanco se recristalizó en acetonitrilo para dar 0,450 g de *N*-(3-[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}propil)-2- metilpropanamida en forma de cristales plumosos de color blanco, pf 179-181 °C.

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,80 (t, *J*= 5,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,28 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 4,05 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H), 3,22 (q, *J*= 6,4 Hz, 2H), 2,86 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,34 (quintete, *J*= 6,9 Hz, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 4H), 1,02 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*= 6,9 Hz, 6H), 0,91 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H);

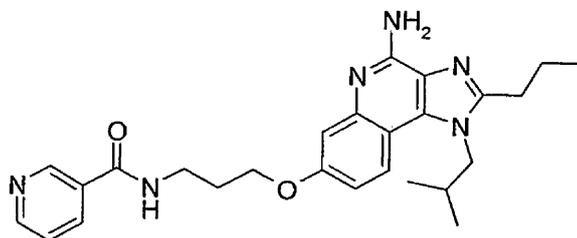
45 MS (APCI) *m/z* 426,2871 (426,2869 calc. para C₂₄H₃₅N₅O₂, M+H);

Anál. Calc. para C₂₄H₃₅N₅O₂: %C, 67,74; %H, 8,29; %N, 16,46. Encontrado: %C, 67,93; %H, 8,14; %N, 16,49.

50

Ejemplo 16

N-{3-[4-Amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]propil}nicotinamida



5

Se añadió clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (0,23 g, 1,29 mmoles) en una porción a una solución de 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,460 g, 1,29 mmoles) y trietilamina (0,383 ml, 2,75 mmoles) en cloroformo (15 ml), y la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 30 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo. La combinación de fracciones orgánicas se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante de color amarillo claro se trituró con acetonitrilo, que se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó en acetonitrilo para dar 0,310 g de *N*-{3-[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]propil}nicotinamida en forma de cristales granulares de color crema, *pf* 172-174 °C.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,77 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,70 (dd, *J* = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 8,19 (dt, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,49 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,21-1,95 (m, 3H), 1,84 (sextete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H);

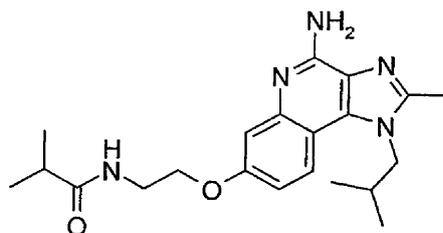
20 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,8, 157,1, 152,5, 151,9, 151,7, 148,3, 146,5, 134,9, 132,8, 130,0, 125,1, 123,4, 121,2, 111,5, 109,0, 108,2, 65,2, 51,2, 36,4, 28,7, 28,5, 20,9, 19,1, 13,8;

25 MS (APCI) *m/z* 461,2655 (461,2665 calc. para C₂₆H₃₂N₆O₂, M+H);

Anál. Calc. para C₂₆H₃₂N₆O₂•0,5H₂O: %C, 66,50; %H, 7,08; %N, 17,90. Encontrado: %C, 66,62; %H, 7,18; %N, 18,08.

Ejemplo 17

30 *N*-{2-[4-Amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]etil} 2-metilpropanamida



35 Se usó el método descrito en el Ejemplo 15 para convertir 7-(2-aminoetoxi)-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina a 0,170 g de *N*-{2-[4-amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]etil} 2-metilpropanamida, que se aisló en forma de cristales floculentos de color blanco, *pf* 205-206 °C.

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,45 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,16 (septete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,93 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H);

45 MS (APCI) *m/z* 456,2960 (456,2975 calc. para C₂₁H₂₉N₅O₂, M+H);

Anál. Calc. para C₂₁H₂₉N₅O₂: %C, 65,77; %H, 7,62; %N, 18,26. Encontrado: %C, 65,42; %H, 7,88; %N, 17,96.

45

50

un periodo de 15 minutos, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante de color crema se disolvió en diclorometano. La solución se lavó sucesivamente con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%, agua y salmuera; se secó con sulfato de magnesio; se filtró; y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 0,150 g de *N*-(2-([4-amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)morfolina-4-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, *mp* 215-219 °C (descomposición).

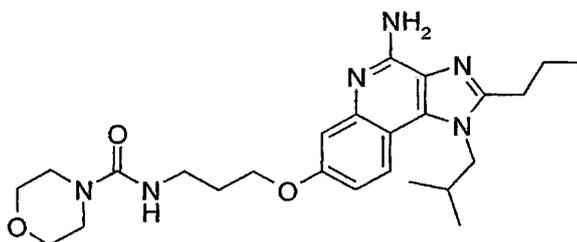
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 3,44 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H);

MS (APCI) *m/z* 427,2475 (427,2458 calc. para C₂₂H₃₀N₆O₃, M+H);

Anál. Calc. para C₂₂H₃₀N₆O₃: %C, 61,95; %H, 7,09; %N, 19,70. Encontrado: %C, 61,96; %H, 7,18; %N, 19,37.

Ejemplo 20

N-(3-([4-Amino-2-propil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il]oxi)propil)morfolina-4-carboxamida



Se usó el método general descrito en el Ejemplo 19 para convertir 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en *N*-(3-([4-amino-2-propil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)propil)morfolina-4-carboxamida, que se aisló en forma de un sólido de color blanco, *mp* 145 °C.

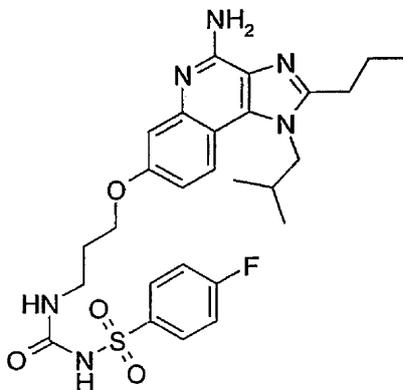
RMN ¹H. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,28-3,18 (m, 6H), 2,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,21-2,04 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 4H), 1,02 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H);

MS (APCI) *m/z* 469,2937 (469,2927 calc. para C₂₅H₃₆N₆O₃, M+H);

Anál. Calc. para C₂₅H₃₆N₆O₃•H₂O: %C, 61,71; %H, 7,87; %N, 17,27. Encontrado: %C, 61,36; %H, 7,96; %N, 17,55.

Ejemplo 21

N-{[(3-([4-Amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)propil)amino]carbonil}-4-fluorobencenosulfonamida



Una solución de 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,41 mmoles) en cloroformo (15 ml) se enfrió a 0 °C; se añadió isocianato de 4-fluorobencenosulfonilo (0,548 g, 2,72 mmoles) en tres porciones durante un periodo de 30 minutos. Apareció un precipitado de color blanco que se aisló mediante filtración, se lavó con cloroformo y se secó durante la noche en un horno de vacío a 60 °C para

proporcionar 0,671 g de *N*-{[(3-[[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]propil)amino]carbonyl}-4-fluorobenzenosulfonamida en forma de un polvo de color blanco, pf 194-198 °C.

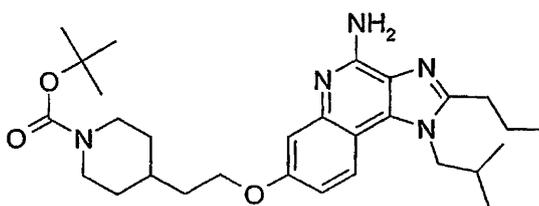
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98-7,85 (m, 3H), 7,37 (t, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,07 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*= 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,30 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 3,99 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H), 3,14 (aq, *J*= 6,2 Hz, 2H), 2,87 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 4H), 1,02 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H), 0,92 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H);

MS (APCI) *m/z* 557,2365 (557,2346 calc. para C₂₇H₃₃FN₆O₄S, M+H);

10 Anál. Calc. para C₂₇H₃₃FN₆O₄S: %C, 58,26; %H, 5,98; %N, 15,10; %S, 5,76; %F, 3,41. Encontrado: %C, 57,96; %H, 5,96; %N, 15,04; %S, 5,47; %F, 3,59.

Ejemplo 22

15 4-(2-[[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il] oxi] etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Parte A

20 Se usaron los métodos generales descritos en las Partes J y K del Ejemplo 2 para preparar 4-(2-yodoetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se aisló en forma de un aceite de color amarillo.

Parte B

25 Se siguió el método general descrito en la Parte L del Ejemplo 2 para tratar 1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol con 4-(2-yodoetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Tras la elaboración, se aisló el 4-(2-[[1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-7-il] oxi] etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color pardo, que se utilizó sin purificación adicional.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,18 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J*= 9,0, 2,9 Hz, 1H), 4,39 (d, *J*= 7,4 Hz, 2H), 4,19 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,99-3,86 (m, 3H), 2,92 (t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 2,81-2,62 (m, 2H), 2,25-2,06 (m, 1H), 1,89 (sextete, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,80-1,64 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,20-1,00 (m, 2H), 1,04 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J*= 6,3 Hz, 6H).

Parte C

40 Se usaron los métodos generales descritos en las Partes M y N del Ejemplo 2 para aminorar el 4-(2-[[1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto bruto se trituró con acetonitrilo caliente y se aisló mediante filtración para dar 4-(2-[[4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color naranja, pf 196,4-199,6 °C.

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,28 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,09 (t, *J*= 5,6 Hz, 2H), 3,98-3,88 (m; 2H), 2,86 (t, *J*= 7,8 Hz, 2H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,83 (sextete, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,76-1,63 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,15-1,01 (m, 2H), 1,01 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*= 6,3 Hz, 6H);

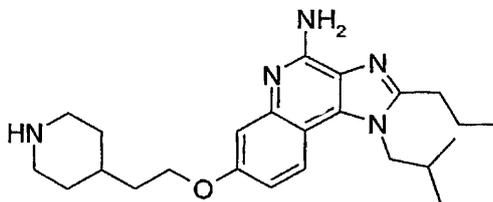
MS (APCI) *m/z* 510,3424 (510,3444 calc. para C₂₉H₄₃N₅O₃, M+H);

50 Anál. Calc. para C₂₉H₄₃N₅O₃: %C, 68,34; %H, 8,50; %N, 13,74. Encontrado: %C, 68,05; %H, 8,67; %N, 13,54.

55

Ejemplo 23

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



5

Se siguió el método general descrito en la Parte O del Ejemplo 2 para convertir el 4-(2-([4-amino-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en 1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, que se aisló en forma de un sólido de color marrón.

10

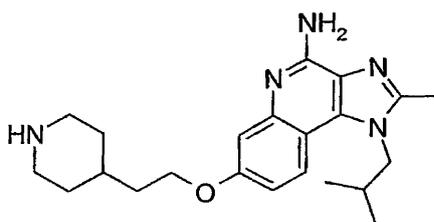
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 9,1, 2,8 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,28 (d, *J*= 6,9 Hz, 2H), 4,08 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,86 (t, *J*= 7,4 Hz, 2H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,83 (sextete, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,70-1,50 (m, 6H), 1,18-0,97 (m, 2H), 1,02 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H);

15 MS (APCI) *m/z* 410,2918 (410,2920 calc. para C₂₄H₃₅N₅O, M+H).

Ejemplo 24

2-Metil-1-(2-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoxi)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina

20

Parte A

25 Se siguió el método general descrito en la Parte L del Ejemplo 2 para tratar 2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol con 4-(2-yodoetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Tras la purificación cromatográfica, se aisló el 4-(2-([2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite viscoso de color naranja.

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,19 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*= 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,38 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,19 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H), 3,99-3,88 (m, 2H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,19 (septete, *J*= 6,9 Hz, 1H), 1,81-1,61 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,18-0,99 (m, 2H), 0,93 (d, *J*= 6,9 Hz, 6H).

Parte B

35 Se usaron los métodos generales descritos en las Partes M y N del Ejemplo 2 para aminorar el 4-(2-([2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,6 g, 9,8 mmoles). El producto bruto se trituró con acetonitrilo caliente y se aisló mediante filtración para dar 2,67 g de 4-(2-([4-amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

40

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,27 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,09 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 2,81-2,63 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,24-2,08 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,18-0,98 (m, 2H), 0,93 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H).

45

Parte C

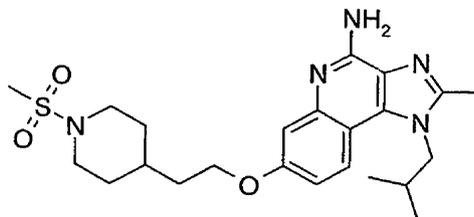
Se siguió el método general descrito en la Parte O del Ejemplo 2 para convertir el material de la Parte B en 1,93 g de 2-metil-1-(2-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, que se aisló en forma de un sólido de color castaño.

50

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,26 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,41-3,12 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,24-2,07 (m, 1H), 1,76-1,48 (m, 5H), 1,28-1,00 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

5 Ejemplo 25

7-{2-[1-(Metanosulfonil)piperidin-4-il] etoxi}-2-metil-1 -(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

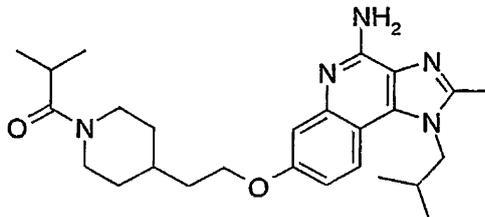


10 Se usó el método general descrito en el Ejemplo 11 para convertir 2-metil-1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina a 0,150 g de 7-{2-[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il] etoxi}-2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, que se aisló en forma de un polvo de color crema.

15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,27 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,59-3,49 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,70 (ddd, J = 11,9, 11,9, 1,4 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,90-1,55 (m, 5H), 1,35-1,17 (m, 2H), 0,93 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

20 Ejemplo 26

1-(4-{2-[4-Amino-2-metil-1 -(2-metilpropil)-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-7-iloxi]etil}piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona



25 Se usó el método general descrito en el Ejemplo 15 para convertir 2-metil-1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en 0,158 g de 1-(4-{2-[4-amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-7-iloxi]etil}piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona, que se aisló en forma de un sólido de color crema, pf 205,1-207,1 °C.

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,39 (ad, J =11,7 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,93 (ad, J = 13,3 Hz, 1H), 3,00 (at, J = 12,4 Hz, 1H), 2,85 (septete, J = 6,7 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 5H), 1,28-0,98 (m, 8H), 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 6H);

35 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 173,9, 157,2, 151,9, 149,2, 146,5, 132,8, 124,9, 121,1, 111,5, 108,9, 108,1, 65,0, 51,6, 44,9, 41,2, 35,0, 32,7, 31,6, 28,9, 28,7, 19,5, 19,4, 19,2, 13,9;

MS (APCI) m/z 452,3037 (452,3026 calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$, M+H);

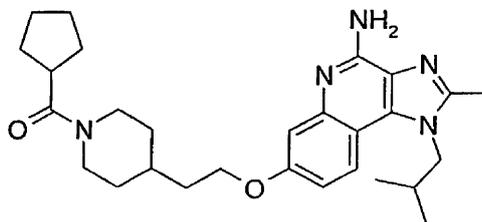
40 Anál. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: %C, 68,87; %H, 8,27; %N, 15,45. Encontrado: %C, 68,37; %H, 8,33; %N, 15,07.

45

50

Ejemplo 27

7-{2-[1-(Ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il]etoxi}-2-metil-1-(2-metilpropil)-1H imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



5

Se usó el método general descrito en el Ejemplo 15 para tratar 2-metil-1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoksi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina con cloruro de ciclopentanocarbonilo para proporcionar 0,158 g de 7-{2-[1-(ciclopentilcarbonyl)piperidin-4-il] etoxi}-2-metil-1-(2-metilpropil)-1H imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, que se aisló en forma de un sólido de color crema, pf 235,7-238,1 °C.

10

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 4,0-3,92 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,24-2,1 (m, 1H), 1,84-1,42 (m, 13H), 1,20-0,96 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H);

15

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,0, 157,1, 151,9, 149,2, 146,5, 132,8, 124,9, 121,1, 111,5, 108,9, 108,1, 65,0, 51,6, 45,0, 41,4, 35,0, 32,7, 32,5, 31,6, 29,7, 28,7, 25,6, 19,2, 13,9;

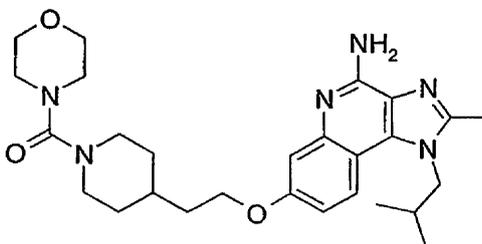
MS (APCI) *m/z* 478,3189 (478,3182 calc. para C₂₈H₃₉N₅O₂, M+H);

20

Anál. Calc. para C₂₈H₃₉N₅O₂•0,45H₂O: %C, 69,23; %H, 8,28; %N, 14,42. Encontrado: %C, 68,67; %H, 8,44; %N, 14,21.

Ejemplo 28

2-Metil-1-(2-metilpropil)-7-{2-[1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-4-il] etoxi}-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



30

Se usó una modificación del método descrito en el Ejemplo 19 para convertir 2-metil-1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoksi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina a 0,195 g de 2-metil-1-(2-metilpropil)-7-{2-[1-(morfolin-4-ilcarbonyl)piperidin-4-il]etoxi}-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, que se aisló en forma de un polvo de color crema. pf 205-208 °C. El producto no se recrystalizó.

35

RMN ¹H. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,64-3,52 (m, 6H), 3,10 (at, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,73 (at, *J* = 11,9 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 5H), 1,23-1,09 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H);

40

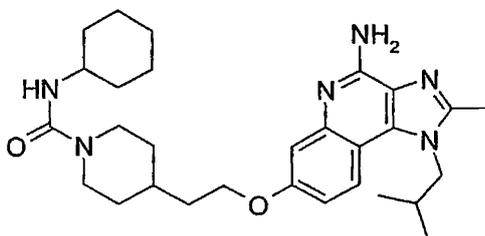
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,2, 157,2, 151,8, 149,3, 146,3, 132,9, 124,9, 121,2, 111,6, 108,9, 107,9, 65,9, 65,0, 51,7, 47,1, 46,4, 35,2, 32,7, 31,3, 28,8, 19,3, 14,0;

MS (APCI) *m/z* 495,3080 (495,3084 calc. para C₂₇H₃₈N₆O₃, M+H);

Anál. Calc. para C₂₇H₃₈N₆O₃: %C, 65,56; %H, 7,74; %N, 16,99. Encontrado: %C, 65,21; %H, 7,40; %N, 16,68.

45

50

Ejemplo 294-(2-([4-Amino-2-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)-*N*-ciclohexilpiperidina-1-carboxamida

5

Una solución de 2-metil-1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoxi)-1*H* imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,300 g, 0,786 mmoles) en cloroformo se enfrió a 0 °C. Se añadió isocianato de ciclohexilo (0,100 ml, 0,783 mmoles) gota a gota, y la reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con una mezcla de diclorometano:etanol comprendida en intervalos de 99:1 a 95:5). El producto resultante se recristalizó en etanol para proporcionar 0,130 g de 4-(2-([4-amino-2-metil-1-(2- metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)-*N*-ciclohexilpiperidina-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, pf 213,7-215,7 °C.

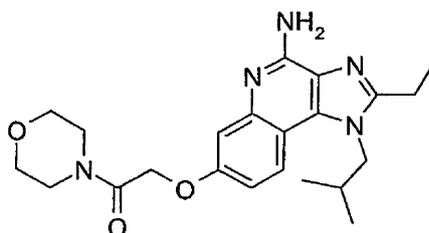
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,06 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 4,27 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,09 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 4,0-3,92 (m, 2H), 3,44-3,3 (m, 1H), 2,60 (t, *J*= 11,5 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,77-1,50 (m, 10H), 1,3-0,96 (m, 7H), 0,93 (d, *J*= 6,3 Hz, 6H); MS

20 (APCI) *m/z* 507,3465 (507,3448 calc. para C₂₉H₄₂N₆O₂, M+H);

Anál. Calc. para C₂₉H₄₂N₆O₂•0,5H₂O: %C, 67,54; %H, 8,40; %N, 16,30. Encontrado: %C, 67,78; %H, 8,43; %N, 16,46.

Ejemplo 30

25 2-Etil-1-(2-metilpropil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina

Parte A

30 Se siguió el método general descrito en la Parte A del Ejemplo 9. Se añadió ortopropionato de trietilo (7,66 ml, 58,1 mmoles) en lugar de ortoacetato de trietilo a una solución de 7-benciloxi-*N*^t-(2-metilpropil)quinolina-3,4-diamina (18,68 g, 58,11 mmoles) en xilenos (200 ml). Al finalizar la reacción, el precipitado se recogió en tres veces para proporcionar 7,16 g de 7-benciloxi-2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color marrón claro, pf 127 °C.

35

Anál. Calc. para C₂₃H₂₅N₃O: %C, 76,85; %H, 7,01; %N, 11,69. Encontrado: %C, 76,86; %H, 7,10; %N, 11,77.

Parte B

40 Se siguió el método general descrito en la Parte J. del Ejemplo 1 usando 7-benciloxi-2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (3,43 g, 9,54 mmoles) en lugar de 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina. El producto en bruto se recristalizó en acetonitrilo, se aisló mediante filtración, y se secó durante dos días en un horno a 60 °C para proporcionar 0,92 g de 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H* imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de un sólido de color crema, pf > 250 °C.

45

Anál. Calc. para C₁₆H₁₉N₃O: %C, 71,35; %H, 7,11; %N, 15,60. Encontrado: %C, 71,36; %H, 7,02; %N, 15,60.

50

Parte C

Una solución de bromuro de bromoacetilo (3,0 ml, 0,034 moles) en diclorometano (240 ml) se enfrió a -25 °C. Se añadió lentamente a una solución de morfolina (9,0 ml, 0,10 moles) en diclorometano (20 ml) durante un periodo de una hora. Tras completarse la adición, la reacción se agitó a -25 °C durante 15 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano, y la solución resultante se lavó con agua, solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N, y salmuera; se secó con sulfato de magnesio; se filtró; y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(2-bromoacetil)morfolina en forma de un aceite incoloro.

Parte D

Bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (1,97 g, 7,31 mmoles), carbonato de cesio sólido (4,77 g, 14,6 mmoles), y DMF (105 ml) se calentó a 85 °C durante 30 minutos. Se retiró el calor, y se añadió una solución de 4-(2-bromoacetil)morfolina (1,83 g, 837 mmoles) en DMF (20 ml) durante un periodo de 12 minutos. La reacción se calentó a 85 °C durante 3,5 horas, y después se añadió metanol (1 ml). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el sólido, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja. El aceite se trituró con acetato de etilo y agua para proporcionar un sólido esponjoso que se aisló mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido que se agitó con dietil éter y agua y se aisló mediante filtración. Los dos sólidos se combinaron y se secaron en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 2,75 g de 2-etil-1-(2-metilpropil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un semisólido de color amarillo.

Parte E

Durante un periodo de 30 minutos, mCPBA (1,85 g, 5,47 mmoles, pureza del 50%) se añadió en cuatro porciones a una solución de 2-etil-1-(2-metilpropil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,13 g, 5,47 mmoles) en cloroformo (200 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se lavó dos veces con una solución acuosa de carbonato de sodio al 1% y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 95:5 diclorometano:metanol) para proporcionar 0,53 g de 2-etil-1-(2-metilpropil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

Parte F

Se añadió hidróxido de amonio (0,5 ml) a una solución de 2-etil-1-(2-metilpropil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-5-oxido-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolina (0,53 g, 1,28 mmoles) en diclorometano (3 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,29 g, 1,5 mmoles) en pequeñas porciones durante un periodo de 20 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una disolución saturada de bicarbonato de sodio al 1%. La fracción orgánica se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio al 1% (2 x 30 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo, se aisló mediante filtración, se lavó con hexanos fríos, y se secó al vacío a nivel alto a 55 °C para proporcionar 0,391 g de 2-etil-1-(2-metilpropil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas de color crema, *mp* 219-220 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J*= 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,4 (br s, 2H), 4,9 (s, 2H), 4,28 (d, *J*= 7,2 Hz, 2H), 4,9-4,28 (m, 8H), 2,91 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H), 2,15 (septete, *J*= 6,7 Hz, 1H), 1,36 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H);

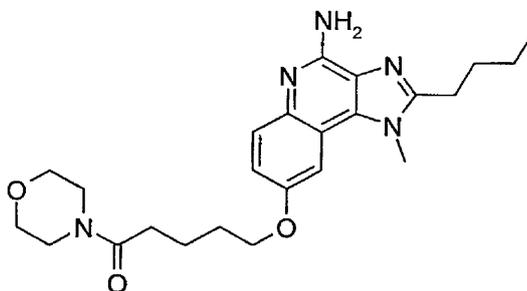
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,5, 156,9, 154,1, 152,3, 146,7, 133,2, 125,5, 121,5, 111,8, 109,7, 108,9, 66,4, 66,3, 51,5, 45,2, 42,0, 29,1, 20,5, 19,5, 12,4;

MS (ESI) *m/z* 412,2344 (412,2349 Calc. para C₂₂H₂₉N₅O₃, M+H);

Anál. Calc. para C₂₂H₂₉N₅O₃: %C, 64,21; %H, 7,10; %N, 17,02. Encontrado: %C, 64,07; %H, 7,21; %N, 16,99.

Ejemplo 31

Trifluoroacetato de 2-butil-1-metil-8-[(5-morfolin-4-il-5-oxopentil)oxi]-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina



5

Parte A

Se añadió metilamina (disponible como solución al 40% en agua, 24 ml, 0,28 moles) a una solución de 6-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (15,0 g, 48,5 mmoles), preparada como se ha descrito en las Partes A-D del Ejemplo 2, en agua destilada (300 ml), y la reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración y se lavó con agua destilada (3 x 60 ml). El sólido se combinó con el material de otro lote y se recrystalizó en 2-propanol. Los cristales se aislaron mediante filtración, se lavaron dos veces con hexanos fríos, y se secó durante tres días al vacío a nivel alto para proporcionar 24,10 g de (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)metilamina en forma de cristales de color amarillo.

10

15

Parte B

Una solución caliente (37 °C) de (6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)metilamina (23,98 g, 77,6 mmoles) en tolueno (1,5 l) se añadió a un recipiente Parr que contenía platino al 5% sobre carbono (11,78 g, 0,0604 moles) y un pequeño volumen de tolueno. El recipiente se puso bajo presión de hidrógeno (2,4 x 10⁵ Pa, 35 psi) durante 2,5 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida a 55 °C para proporcionar 15,57 g de 6-benciloxi-*N*⁴-metilquinolina-3,4-diamina en forma de un aceite de color marrón.

20

Parte C

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió ortovalerato de trimetilo (18,5,1 ml, 0,107 moles) gota a gota a una solución de 6-benciloxi-*N*⁴-metilquinolina-3,4-diamina (15,57 g, 0,0537 moles) en xilenos (150 ml), y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La reacción no se completó, tal como se detectó mediante cromatografía en capa fina (TLC), y se añadió más cantidad de ortovalerato de trimetilo (9,25 ml, 0,0537 moles). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche, y se usó una trampa Dean-Stark para recoger los compuestos volátiles. Después, la reacción se calentó a 170 °C durante 4,5 horas, y se eliminaron aproximadamente 100 ml de disolvente mediante destilación. La temperatura de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente; se formó un precipitado durante un periodo de tres días. La mezcla se diluyó con hexanos, y el precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con hexanos para proporcionar 15,64 g de 8-benciloxi-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina.

30

35

Parte D

Se usó una modificación del método general descrito en la Parte *J* del Ejemplo 1 usando 8-benciloxi-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (14,65 g, 42,4 mmoles) en lugar de 7-benciloxi-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4- amina. La reacción se puso bajo presión de hidrógeno durante 3,5 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un pequeño volumen, y se añadieron hexanos. Se formó un precipitado, y la mezcla se almacenó durante la noche en una nevera. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con hexanos (500 ml), y se secó durante tres días al vacío a nivel alto para proporcionar 9,40 g de 2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol en forma de un sólido de color blanco, pf 219-220,2 °C.

40

45

RMN ¹H. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,79 (quintete, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,44 (sextete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (APCI) *m/z* 256,2 (256,3 calc. para C₁₅H₁₇N₃O, M+H);

50

Anál. Calc. para C₁₅H₁₇N₃O: %C, 70,56; %H, 6,71; %N, 16,46. Encontrado: %C, 70,60; %H, 6,65; %N, 16,38.

55

Parte E

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de 5-bromovalerilo (4,0 ml, 30 mmoles) gota a gota a una solución de morfolina (3,13 ml, 36 mmoles) y trietilamina (6,25 ml, 45 mmoles) en THF anhídrido (200 ml), y la reacción se agitó durante 3,5 horas. Se añadió agua (100 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (250 ml + 150 ml). La combinación de extractos se lavó con una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno (100 ml de 1 N), agua (60 ml), y salmuera (100 ml); se secó con sulfato de magnesio; se filtró; se concentró a presión reducida; y se secó adicionalmente al vacío a nivel alto para proporcionar 6,60 g de 4-(5-bromopentanoil)morfolina en forma de un aceite de color amarillo.

Parte F

Se usó una modificación del método general descrito en la Parte D del Ejemplo 30 usando 2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (1,2 g, 4,7 mmoles) en lugar de 2-etil-1-(2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol y 4-(5-bromopentanoil)morfolina (3,7 mmoles) en lugar de 4-(2-bromoacetil)morfolina. Después de calentar la reacción durante la noche, un análisis mediante TLC indicó la presencia de material de partida. Se añadió más cantidad de 4-(5-bromopentanoil)morfolina (2,2 g) y carbonato de cesio (0,5 g), y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Una vez la solución se concentró, el residuo se secó adicionalmente al vacío a nivel alto durante la noche y después se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 90:10 diclorometano:metanol) para proporcionar un aceite, que se agitó con dietil éter y se dejó reposar durante tres días en una nevera. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración para proporcionar 0,770 g de 2-butil-1-metil-8-[(5-morfolin-4-il-5-oxopentil)oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de cristales de color amarillo pálido.

Parte G

Se siguió el método general descrito en la Parte E del Ejemplo 30 para convertir 2-butil-1-metil-8-[(5-morfolin-4-il-5-oxopentil)oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (0,770 g, 1,81 mmoles) en 2-butil-1-metil-8-[(5-morfolin-4-il-5-oxopentil)oxi]-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, obtenido como mezcla con el material de partida.

Parte H

Bajo atmósfera de nitrógeno se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,357 ml, 2,99 mmoles) gota a gota a una solución del material de la Parte G en diclorometano anhidro (25 ml), y la reacción se agitó durante seis horas a temperatura ambiente. La reacción quedó incompleta, tal como se determinó mediante análisis por TLC. Se añadió más cantidad de isocianato de tricloroacetilo (0,10 ml), y la reacción se agitó durante 1,5 horas. Se añadió hidróxido de amonio (cuatro gotas de una solución al 7% en peso en metanol), y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El sólido resultante de color naranja se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 90:10 diclorometano:metanol) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC prep) con recogida de fracciones controlada por UV. Las fracciones de la HPLC prep se analizaron con un equipo Micromass Platform LC/MS, y las fracciones adecuadas se evaporaron mediante centrifugación. La separación mediante HPLC prep se realizó mediante cromatografía en fase invertida con una columna fenomenex Luna C18(2) (10 x 50 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros) a una proporción de caudal de 16 ml/min. La fase móvil fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05% en cada una de ellas) desde 5 a 95% de acetonitrilo en 6,5 minutos. El sólido resultante se secó al vacío durante varios días para proporcionar trifluoroacetato de 2-butil-1-metil-8-[(5-morfolin-4-il-5-oxopentil)oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un polvo de color beige, *pf* 155,5-156,2 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (br s, 2H), 7,76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,2-4,15 (m, 5H), 3,6-3,52 (m, 4H), 3,5-3,4 (m, 4H), 3,0 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,85-1,62 (m, 6H), 1,44 (sextete, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H),

RMN ¹³C. (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171,5, 157,3, 156,2, 148,7, 136,1, 128,8, 125,0, 120,4, 119,2, 114,6, 105,1, 68,7, 67,0, 46,2, 43,6, 42,2, 34,3, 32,5, 29,9, 29,1, 27,1, 22,6, 22,2, 14,5; MS (ESI) *m/z* 440,2676 (Calc. para C₂₄H₃₃N₅O₃ 440,2662, M+H);

Anál. Calc. para C₂₄H₃₃N₅O₃·1,5 C₂HF₃O₂·0,62 H₂O: %C, 52,11; %H, 5,80; %N, 11,25; %F, 13,74. Encontrado: %C, 51,93; %H, 5,61; %N, 11,31; %F, 12,45.

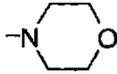
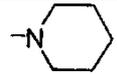
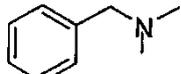
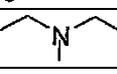
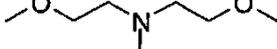
Ejemplos 32-36Parte A

Se siguieron los métodos generales descritos en las Partes C-E del Ejemplo 30. De acuerdo con el método de la Parte C, se usó la amina relacionada en la tabla siguiente para preparar los reactivos de bromo relacionados en la tabla siguiente. De acuerdo con el método de la Parte D, 2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol se trató con el reactivo de bromo, y el producto se oxidó de acuerdo con el método de la Parte E. Por ejemplo 35, el producto

bruto se aisló una vez que la Parte C se hubo recrystalizado en agua. La purificación cromatográfica descrita en la Parte E se llevó a cabo solamente para el Ejemplo 36; el resto de *N*-óxidos se utilizaron sin purificación.

Parte B

5 Bajo atmósfera de nitrógeno se añadió isocianato de tricloroacetilo (1,5 equivalentes) gota a gota a una solución del material de la Parte A en diclorometano anhidro, y la reacción se agitó entre dos y cinco horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol y se añadió lentamente una solución de metóxido de sodio (5 equivalentes, 25% en metanol). La reacción se agitó durante la noche, y se formó un precipitado. El
10 precipitado se aisló mediante filtración, se lavó tres veces con hexanos fríos. La purificación y caracterización de los compuestos finales se describen para cada compuesto después de la tabla.

Ejemplo	Amina	Reactivo de bromo	R
32	Morfolina	4-(2-Bromoacetil) morfolina	
33	Piperidina	2-Bromo-1-piperidin-1-iletanona	
34	Bencilmetilamina	N-bencil-2-bromo-N-metilacetamida	
35	Dietilamina	N,N-Dietil-2-bromoacetamida	
36	Bis(metoxietilamina)	2-Bromo-N,N-bis-(2-metoxietil)acetamida	

Ejemplo 32

15 2-Butil-1-metil-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

El producto en bruto se recrystalizó en acetato de metilo para proporcionar 2-butil-1- metil-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, pf 256,8-257,2 °C.

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J*= 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,24-6,19 (br s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,65-3,45 (m, 8H), 2,93 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,75 (pentete, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,43 (sextete, *J*= 7,5 Hz, 2H), 0,95 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H);

25 MS (APCI) *m/z* 398 (M+H)⁺,

Anál. Calc. para C₂₁H₂₇N₅O₃: %C, 63,46; %H, 6,85; %N, 17,62. Encontrado: %C, 63,39; %H, 6,86; %N, 17,75.

Ejemplo 33

30 2-Butil-1-metil-8-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina

El producto en bruto se recrystalizó en acetato de metilo y se secó durante cuatro horas en un horno de vacío a 45 °C para proporcionar 2-butil-1-metil-8-(2-oxo-2-piperidin-1-iletoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, pf 222,5-223,4 °C.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*= 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,23 (br s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,1 (s, 3H), 3,46 (br s, 4H), 2,92 (t, *J*= 8,1 Hz, 2H), 1,75 (pentete, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,59-1,36 (m, 8H), 0,95 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H); MS (EI) *m/z* 395,2327 (Calc. para C₂₂H₂₉N₅O₂ 395,2321);

40 Anál. Calc. para C₂₆H₂₉N₅O₂: %C, 66,81; %H, 7,39; %N, 17,71. Encontrado: %C, 66,81; %H, 7,18; %N, 17,63.

Ejemplo 34

2-[(4-Amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]-*N*-bencil-*N*-metilacetamida

5 El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de DMF y agua para proporcionar 2-[(4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]-*N*-bencil-*N*-metilacetamida en forma de un sólido de color crema, pf 167,4-168,8 °C.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,21 (br s, 5H), 7,10 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H), 5,89 (br s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,57 (br s, 2H) 4,03 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,78 (pentete, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,45 (sextete, *J*= 7,2 Hz, 2H), 0,95 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H);

MS (APCI) *m/z* 432 (M+H)⁺,

15 Anál. Calc. para C₂₅H₂₉N₅O₂: %C, 69,58; %H, 6,77; %N, 16,23. Encontrado: %C, 69,35; %H, 6,47; %N, 16,13.

Ejemplo 35

2-[(4-Amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]-*N,N*-dietilacetamida

20 El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 95:5 diclorometano:metanol). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida hasta un volumen pequeño, y se añadieron hexanos. Se formó un precipitado, que se lavó con hexanos para proporcionar 2-[(4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]-*N,N*-dietilacetamida en forma de un sólido de color blanco, pf 185,90-188,10 °C.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J*= 9,1, 2,7 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,92 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,17 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,06 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 0,95 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H);

30 MS (EI) *m/z* 383,2326 (Calc. para C₂₁H₂₉N₅O₂ 383,2321);

Anál. Calc. para C₂₁H₂₉N₅O₂•0,15H₂O: %C, 65,31; %H, 7,65; %N, 18,13. Encontrado: %C, 65,18; %H, 7,28; %N, 18,11.

Ejemplo 36

2-[(4-Amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]-*N,N*-bis(2- metoxietil)acetamida

35 El producto de la reacción con metóxido de sodio no se precipitó de la solución de reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se recristalizó en 2-propanol, se aisló mediante filtración, se lavó con hexanos, se agitó con agua durante dos horas, se aisló mediante filtración, y se lavó con agua. Después el sólido se recristalizó en metanol, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 95:5 diclorometano:metanol), y se recristalizó en dimetil sulfóxido para proporcionar 2-[(4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]-*N,N*-bis(2- metoxietil)acetamida en forma de un sólido cristalino de color melocotón, pf 125-128 °C.

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J*= 9,3, 3,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,61 (t, *J*= 4,8 Hz, 2H), 3,53 (t, *J*= 4,8 Hz, 2H), 3,49 (t, *J*= 5,1 Hz, 2H), 3,41 (t, *J*= 4,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 6H), 2,93 (t, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,75 (pentete, *J*= 7,8 Hz, 2H), 1,43 (sextete, *J*= 7,8 Hz, 2H), 0,94 (t, *J*= 7,8 Hz, 3H);

50 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,6, 152,8, 152,0, 149,8, 139,2, 132,5, 126,7, 126,0, 115,7, 114,7, 102,5, 69,8, 69,2, 66,0, 57,9, 57,5, 46,5, 44,6, 32,4, 29,0, 25,8, 21,4, 13,3;

MS (EI) *m/z* 443,2529 (443,2533 Calc. para C₂₃H₃₃N₅O₄).

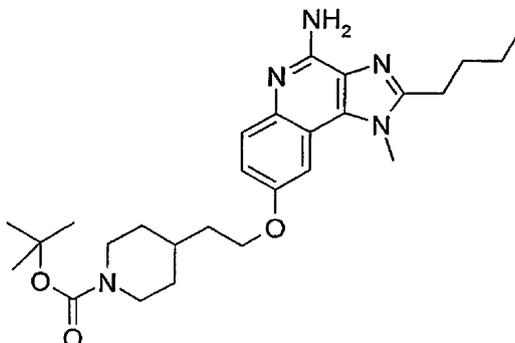
55

60

65

Ejemplo 37

4-[2-(4-Amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8- iloxi)etil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



5

Parte A

Se usó el método descrito en la Parte L del Ejemplo 2 para tratar 2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol con 4-(2-yodoetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Tras la purificación cromatográfica, se aisló el 4-[2-(4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)etil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido que contenía algo de DMF.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,98 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 1H), 1,80 (quintete, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,70-1,37 (m, 9H), 1,29 (s, 9H), 0,95 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H).

15

Parte B

Se usaron los métodos descritos en las Partes M y N del Ejemplo 2 para convertir 4-[2-(4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8- iloxi)etil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en 4-[2-(4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)etil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se obtuvo en forma de un polvo de color crema, pf 171,1-173,2 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 9,3, 2,9 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,04 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,94-3,81 (m, 1H), 2,92 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,9-2,75 (m, 1H), 2,24-2,1 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,75 (quintete, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,68-1,50 (m, 5H), 1,43 (sextete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,31-1,2 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);

25

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,0, 153,1, 152,9, 150,1, 139,5, 133,0, 127,3, 126,5, 116,2, 115,3, 102,2, 78,3, 65,2, 47,4, 32,9, 29,5, 29,1, 28,4, 28,0, 26,2, 25,3, 21,9, 18,6, 13,7;

30

MS (APCI) *m/z* 482,3111 (482,3131 calc. para C₂₇H₃₉N₅O₃, M+H);

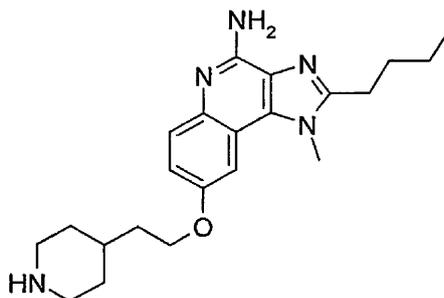
Anál. Calc. para C₂₇H₃₉N₅O₃: %C, 67,33; %H, 8,16; %N, 14,54. Encontrado: %C, 67,37; %H, 8,22; %N, 14,48.

35

Ejemplo 38

2-Butil-1-metil-8-(2-piperidin-4-iletoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

40



Se usó una modificación del método descrito en la Parte O del Ejemplo 2 para desproteger el 4-[2-(4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8- iloxi)etil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. El producto bruto se

trituro con dietil éter y se aisló mediante filtración para proporcionar 2-butil-1-metil-8-(2-piperidin-4-iletoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color amarillo, pf 210-212 °C.

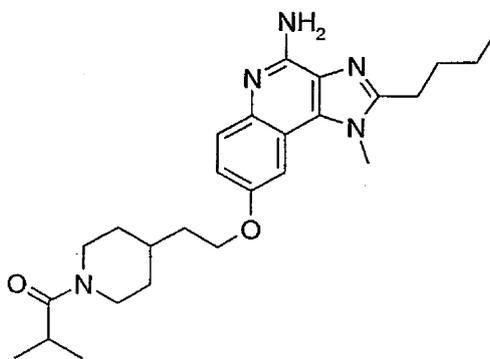
5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J*= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,16 (at, *J*= 6,2 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,92 (at, *J*= 7,9 Hz, 2H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,75 (quintete, *J*= 7,0 Hz, 2H), 1,69-1,60 (m, 4H), 1,51-1,24 (m, 5H), 1,03-0,97 (m, 1H), 0,95 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H);

10 MS (APCI) *m/z* 382,2621 (382,2607 calc. para C₂₂H₃₁N₅O, M+H);

Anál. Calc. para C₂₂H₃₁N₅O: %C, 69,26; %H, 8,19; %N, 18,36. Encontrado: %C, 68,87; %H, 8,13; %N, 18,12.

Ejemplo 39

15 1-{4-[2-(4-Amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)etil]piperidin-1-il}-2-metilpropan-1-ona



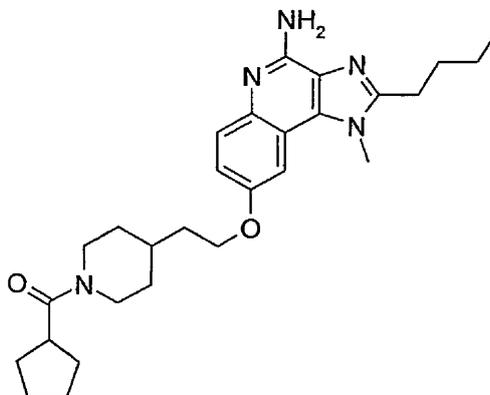
20 Se siguió una modificación del método descrito en el Ejemplo 15. El disolvente de reacción fue 1-metilpirrolidin-2-ona, y se utilizó 2-butil-1-metil-8-(2-piperidin-4-iletoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina como el material de partida. Tras la recristalización en acetonitrilo, se aisló la 1-{4-[2-(4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)etil]piperidin-1-il}-2-metilpropan-1-ona en forma de agujas de color amarillo, pf 189,4-192,6 °C.

25 MS (APCI) *m/z* 452,3031 (452,3026 calc. para C₂₆H₃₇N₅O₂, M+H);

Anál. Calc. para C₂₆H₃₇N₅O₂•0,60H₂O: %C, 67,53; %H, 8,33; %N, 15,14. Encontrado: %C, 67,59; %H, 8,23; %N, 15,39.

Ejemplo 40

30 2-Butil-8-{2-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]etoxi}-1-metil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina



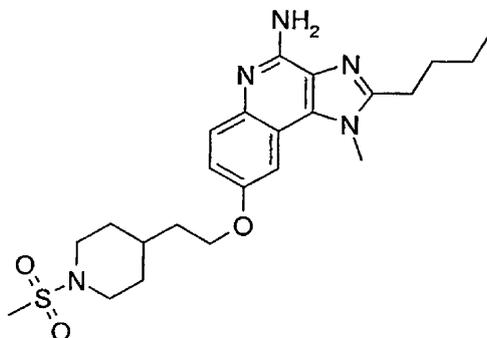
35 Se usó una modificación del método descrito en el Ejemplo 15 para tratar 2-butil-1- metil-8-(2-piperidin-4-iletoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina con cloruro de ciclopentanocarbonilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 2-butil-8-{2-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]etoxi}-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, pf 147,2-150,1 °C.

40 MS (APCI) *m/z* 478,3173 (478,3182 calc. para C₂₈H₃₉N₅O₂, M+H);

Anál. Calc. para $C_{28}H_{39}N_5O_2 \cdot 0,45H_2O$: %C, 69,23; %H, 8,28; %N, 14,42. Encontrado: %C, 68,91; %H, 8,20; %N, 14,31.

Ejemplo 41

5 2-Butil-8-{2-[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



10 Una suspensión de 2-butil-1-metil-8-(2-piperidin-4-iletotoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,320 g, 0,839 mmoles) y anhídrido metanosulfónico (0,153, 0,878 mmoles) en diclorometano (20 ml) se agitó durante cinco minutos. Se añadió trietilamina (0,122 ml, 0,875 mmoles) gota a gota, y la solución se agitó durante 1,5 horas. La reacción se vertió sobre agua, y la capa orgánica se separó y se agitó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó en acetonitrilo para dar 0,174 g de 2-butil-8-{2-[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]etoxi}-1-metil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido plumoso de color blanco, *pf* 198-199,5 °C.

20 RMN 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,60 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J=9,1, 2,7$ Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,20-4,16 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 1,98 (sextete, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,80-1,36 (m, 10H), 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3H);

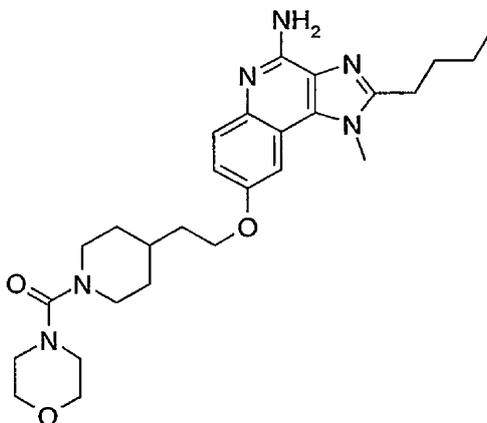
RMN ^{13}C . (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ 153,1, 152,8, 150,1, 139,5, 133,0, 127,3, 126,4, 116,4, 115,3, 102,7, 65,4, 49,3, 32,9, 29,5, 28,9, 27,8, 26,2, 24,7, 21,8, 18,2, 13,7;

25 MS (APCI) m/z 460,2396 (460,2382 calc. para $C_{23}H_{33}N_5O_3S$, M+H);

Anál. Calc. para $C_{23}H_{33}N_5O_3S$: %C, 60,11; %H, 7,24; %N, 15,24; %S, 6,98. Encontrado: %C, 59,95; %H, 7,21; %N, 15,30; %S, 6,92.

Ejemplo 42

30 2-Butil-1-metil-8-{2-[1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



35 Se siguió una modificación del método descrito en el Ejemplo 19. El disolvente de reacción fue 1-metilpirrolidin-2-ona, y se utilizó 2-butil-1-metil-8-(2-piperidin-4-iletotoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina como el material de partida. La mezcla de reacción se vertió en agua y se formó un precipitado. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua, y se secó durante dos días en un horno de vacío a 70 °C para proporcionar 0,320 g de 2-butil-1-metil-8-{2-[1-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-4-il]etoxi}-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, *pf* 152,8 °C (descomposición).

40

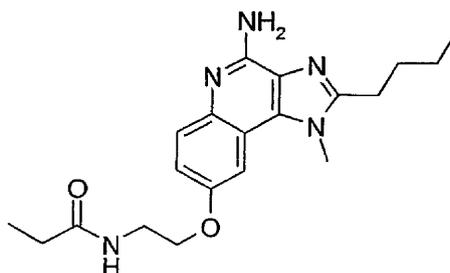
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H); 6,17 (s; 2H), 4,19-3,96 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,54-3,34 (m, 5H), 3,14-2,90 (m, 7H), 2,26-2,09 (m, 1H), 2,04-1,89 (m, 1H), 1,75 (quintete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,68-1,51 (m, 5H), 1,43 (sextete, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,46-1,28 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

MS (APCI) *m/z* 495,3080 (495,3084 calc. para C₂₇H₃₈N₆O₃, M+H);

Anál. Calc. para C₂₇H₃₈N₆O₃: %C, 65,56; %H, 7,74; %N, 16,99. Encontrado: %C, 65,33; %H, 7,88; %N, 16,95.

Ejemplo 43

N-[2-(4-Amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)etil]propanamida



Parte A

Una mezcla de 2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (0,51 g, 2,0 mmoles preparado como se ha descrito en las Partes A-D del Ejemplo 31, y 2-etil-2-oxazolona (0,5 g, 5 mmoles) se calentó a 150 °C durante cuatro horas. Se añadió más cantidad de 2-etil-2-oxazolona (2 ml, 2 mmoles), y el calentamiento continuó durante un total de cuatro días. La reacción se disolvió en diclorometano, y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de hidróxido de potasio (20 ml de 4 N), se secó con sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se recrystalizó en acetato de metilo (20 ml) para proporcionar 0,20 g de *N*-[2-[2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]etil]propanamida.

Parte B

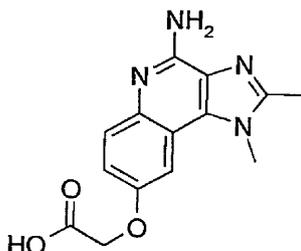
Se siguió el método general descrito en la Parte E del Ejemplo 30 para convertir *N*-[2-[2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]etil]propanamida (0,18 g, 0,51 mmoles) en 0,14 g de *N*-[2-[2-butil-1-metil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]etil]propanamida. La reacción se completó en dos horas.

Parte C

Se añadieron hidróxido de amonio (5 ml) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,072 g, 0,38 mmoles) con agitación rápida a una solución de *N*-[2-[2-butil-1-metil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]etil]propanamida (0,14 g, 0,38 mmoles) en diclorometano (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para proporcionar *N*-[2-(4-amino-2-butil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)etil]propanamida en forma de un sólido, pf 250-255 °C (descomposición).

Ejemplo 44

Ácido 2-[(4-amino-1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]acético



Parte A

Se preparó la 7-benciloxi-1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina de acuerdo con los métodos descritos en las Partes A-C del Ejemplo 31. En la Parte C se utilizó ortoformiato de trietilo en lugar de ortoalcerato de trimetilo.

Una solución de 7-benciloxi-1,2- dimetil-1*H* imidazo[4,5-*c*]quinolina en etanol se añadió a un recipiente Parr con paladio al 10% sobre carbono. La reacción se puso bajo presión de hidrógeno ($2,4 \times 10^5$ Pa, 35 psi) durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa del auxiliar de filtración CELITE, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético con calentamiento, y la solución caliente se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color beige se disolvió en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se añadió carbón desactivado. La solución se calentó, se filtró, y se trató con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración para proporcionar 1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol en forma de un sólido, *mp* > 300 °C.

10 Parte B

Se añadió hidróxido de sodio (0,61 g, 15 mmoles, disponible como dispersión al 60% en aceite mineral) a una solución de 1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (2,5 g, 12 mmoles) en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y se añadió bromoacetato de etilo (1,96 g, 11,7 mmoles). La agitación continuó durante cinco horas, y se añadió un pequeño volumen de etanol. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La solución resultante se lavó tres veces con agua desionizada, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color amarillo se recrystalizó en acetato de etilo para proporcionar 1,65 g de 2-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]acetato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

20 Parte C

El 2-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]acetato de etilo (1,6 g, 5,35 mmoles) se añadió a una solución de hidróxido de potasio (0,90 g, 0,16 moles) en una mezcla 50:50 de metanol:agua (30 ml). La solución se agitó bajo atmósfera de nitrógeno hasta que se completó tal como puso de manifiesto el análisis mediante HPLC. El metanol se eliminó a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico 6 N hasta que la solución mostró un pH neutro. Se formó un precipitado, que aisló mediante filtración para proporcionar 1,25 g de ácido 2-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]acético en forma de un sólido de color blanco, *mp* 290 °C (descomposición).

30 Parte D

Se añadieron morfolina (0,39 g, 4,4 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,85 g, 4,4 mmoles) a una solución de ácido 2-[(1,2- dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]acético (1,20 g, 4,42 mmoles) en piridina, y la reacción se agitó durante cuatro días bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se agitó con heptano, que a continuación se eliminó a presión reducida. El sólido resultante de color naranja se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 90:10 diclorometano:metanol) para proporcionar 2-[(1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]-1-morfolin-1-iletanona en forma de un sólido de color amarillo pálido.

40 Parte E

Se siguió el método general descrito en la Parte E del Ejemplo 30 usando 2-[(1,2- dimetil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-8-il)oxi]-1 -morfolin-1-iletanona (0,97 g, 2,85 mmoles) como el material de partida. La reacción se completó en dos horas. El producto era soluble en una disolución acuosa de carbonato de sodio; por tanto, los lavados acuosos se concentraron a presión reducida. Se añadió 2-propanol al residuo con calentamiento, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 0,14 g de 2-[(1,2-dimetil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*] quinolin-8-il)oxi]-1-morfolin-1-iletanona.

50 Parte F

Se añadieron hidróxido de amonio (30 ml) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,46 g, 2,4 mmoles) con agitación rápida a una solución de 2-[(1,2-dimetil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]-1-morfolin-1-iletanona (0,86 g, 2,4 mmoles) en diclorometano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en 2-propanol para proporcionar *p*-toluenosulfonato de 2-[(4-amino-1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]-1-morfolin-1-iletanona en forma de un sólido de color blanco.

55 Parte G

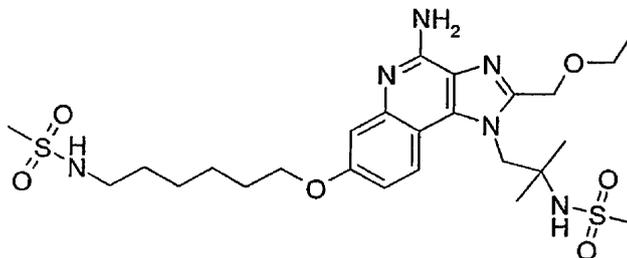
El reactivo de Claisen, preparado a partir de hidróxido de potasio (35 g), agua (25 ml), y metanol (100 ml), se añadió al material de la Parte F, y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió ácido clorhídrico (6 N) hasta que el pH de la reacción fue neutro. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración para proporcionar 0,01 g de ácido 2-[(4-amino-1,2-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il)oxi]acético en forma de un sólido de color naranja, *mp* 298 °C (descomposición).

65

Ejemplo 45

N-(2-{4-Amino-2-etoximetil-7-[6-(metanosulfonilamino)hexiloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil)metanosulfonamida

5

Parte A

10 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (14,5 g, 46 0 mmoles), preparado como se ha descrito en las Partes A-D del
Ejemplo 1, se trató de acuerdo con el método general descrito en la Parte E del Ejemplo 1. Se utilizó 1,2-diamino-2-
metilpropano (5,29 ml, 50,6 mmoles) en lugar de isobutilamina. Tras la elaboración, el producto bruto se hizo pasar a
través de una capa de gel de sílice (eluyendo sucesivamente con cloroformo y 96:4 cloroformo:metanol) para
15 proporcionar 12,4 g de (2-amino-2-metilpropil)(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amina en forma de un sólido de color
amarillo.

Parte B

20 Bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de (2-amino-2-metilpropil)(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amina
(12,4 g, 33,9 mmoles) en diclorometano (400 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron sucesivamente trietilamina
(9,43 ml, 67,8 mmoles) y anhídrido metanosulfónico (5,90 g, 33,9 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura
ambiente durante dos horas. Un análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba incompleta, y se añadió
una cantidad adicional de anhídrido metanosulfónico (1,4 g, 8,0 mmoles). La reacción se agitó durante 90 minutos
25 más, y se añadió más cantidad de anhídrido metanosulfónico (0,7 g, 4 mmoles). La reacción se agitó durante tres
horas más, y se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). Comenzó a formarse
un precipitado en la capa orgánica, que se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido
de color amarillo. El sólido se trituró con agua (200 ml) con calentamiento, se aisló mediante filtración, se lavó con
agua (3 x 100 ml) y dietil éter (3 x 50 ml), y se secó durante la noche al vacío para proporcionar 14,8 g de *N*-[1,1-
30 dimetil-2-(3-nitro-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)etil]metanosulfonamida en forma de un polvo de color amarillo.

Parte C

35 *N*-[1,1-Dimetil-2-(3-nitro-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)etil]metanosulfonamida (14,8 g, 33,3 mmoles) se mezcló
con acetonitrilo (300 ml) y se añadió a un recipiente Parr; se añadió platino al 5% sobre carbono (2 g). La
reacción se purgó con nitrógeno y se puso bajo presión de nitrógeno (2,8 x 10⁵ Pa, 40 psi) durante 5,5 horas y el
hidrógeno se sustituyó al cabo de dos horas. Una análisis realizado mediante TLC indicó la presencia de material
de partida. Se añadieron más cantidad de acetonitrilo (200 ml) y platino al 5% sobre carbono (2 g), y la solución
se colocó bajo presión de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa del
auxiliar de filtración CELITE, y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró a presión reducida.
40 Se añadieron tolueno y diclorometano y se eliminaron dos veces a presión reducida para dar 12,6 g de *N*-[2-(3-
amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida con forma de un sólido.

Parte D

45 Bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de *N*-[2-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-
dimetiletil]metanosulfonamida (12,6 g, 30,4 mmoles) en diclorometano (300 ml) se enfrió a ~0 °C; se añadió
trietilamina (4,23 ml, 30,4 mmoles). Se añadió cloruro de etoxiacetilo (3,33 ml, 30,4 mmoles) gota a gota, y la
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión
reducida, y el residuo se disolvió en etanol (300 ml). Se añadió trietilamina (13 ml), y la reacción se calentó a
50 temperatura de reflujo durante la noche y se dejó enfriar durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron a
presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (300 ml), y la solución resultante se lavó con agua (2 x
100 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar un
aceite de color marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con
97,5:2,5 cloroformo:metanol) para proporcionar 12,4 g de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-
55 il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de un sólido de color beige.

Parte E

Una solución de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (9,38 g, 19,5 mmoles) en etanol (150 ml) se añadió a un recipiente Parr que contenía paladio al 10% sobre carbono (0,83 g). La reacción se puso bajo presión de hidrógeno ($3,4 \times 10^5$ Pa, 50 psi) durante dos noches. Según análisis mediante TLC quedaba material de partida, y se añadió más cantidad de paladio al 10% sobre carbono (1,02 g). La reacción continuó durante ocho horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa del auxiliar de filtración CELITE, y la torta del filtro se lavó con etanol y metanol. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió varias veces en tolueno y se concentró a presión reducida para dar un polvo de color amarillo que se secó al vacío a nivel alto para proporcionar 7,37 g de *N*-[2-(2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo.

Parte F

Se siguieron los métodos descritos en las Partes J y K del Ejemplo 2 usando 6-amino-1-hexanol (62 g, 0,53 mmoles) en lugar de 2-aminoetanol para proporcionar 6-yodohehexilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

Parte G

Se siguió el método general descrito en la Parte L del Ejemplo 2. *N*-[2-(2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (7,37 g, 18,8 mmoles) se trató con 6-yodohehexilcarbamato de *tert*-butilo (6,75 g, 20,6 mmoles). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo sucesivamente con diclorometano:metano 95:5 y 92,5:7,5 l) para proporcionar 8,5 g de {6-[2-etoximetil-1-(2-metanosulfonilamino-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi]hexil}carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

Parte H

Se usó una modificación del método descrito en la Parte M del Ejemplo 2 para convertir {6-[2-etoximetil-1-(2-metanosulfonilamino-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi]hexil}carbamato de *tert*-butilo (8,5 g, 14,4 mmoles) en {6-[2-etoximetil-1-(2-metanosulfonilamino-2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi]hexil}carbamato, que se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. La reacción se completó en dos horas, y el producto se utilizó sin purificación.

Parte I

Se añadieron sucesivamente hidróxido de amonio (20 ml) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,74 g, 14,4 mmoles) con agitación rápida a una mezcla del material de la Parte H en diclorometano (150 ml), y la reacción se agitó durante dos horas. Después, la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar {6-[4-amino-2-etoximetil-1-(2-metanosulfonilamino-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi]hexil}carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color rojo.

Parte J

Se usó una modificación del método descrito en la Parte O del Ejemplo 2 para desproteger el {6-[4-amino-2-etoximetil-1-(2-metanosulfonilamino-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi]hexil}carbamato de *tert*-butilo con ácido clorhídrico en etanol (50 ml de 4,25 M). Después del tratamiento del producto bruto con hidróxido de amonio y el resto del procedimiento de elaboración, se obtuvieron 6,86 g de *N*-{2-[4-amino-7-(6-aminohehexiloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color tostado que se utilizó sin purificación adicional.

Parte K

Una suspensión de *N*-[2-[4-amino-7-(6-aminohehexiloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida (1,50 g, 2,96 mmoles) en diclorometano (50 ml) se enfrió a 0 °C; se añadieron sucesivamente trietilamina (825 µl, 5,92 mmoles) y anhídrido metanosulfónico (0,67 g, 3,85 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante cuatro horas. La solución de reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x) y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 90:10 diclorometano:metanol) y se recristalizó en dicloroetano. Los cristales se repartieron entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La combinación de fracciones orgánicas se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, se concentró a presión reducida, y se secó adicionalmente durante dos días al vacío a nivel alto a 60 °C para proporcionar 0,39 g de *N*-[2-[4-amino-2-etoximetil-7-[6-(metanosulfonilamino)hexiloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]metanosulfonamida en forma de un sólido de color crema, pf 176-180 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,81 (s, 4H), 4,04 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,50 1,27 (m, 12H), 1,14 (m, 3H);

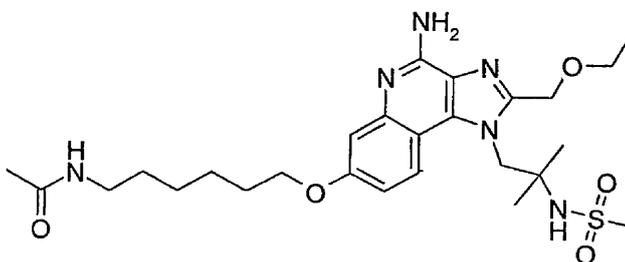
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,9, 152,6, 150,0, 147,7, 134,9, 125,4, 122,6, 111,4, 2 109,5, 108,4, 67,5, 65,7, 65,1, 57,7, 54,6, 44,7, 42,8,29,7, 29,0, 26,3, 25,8, 25,6, 15,3;

MS (APCI) m/z 585 (M+H) $^+$;

Anál. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 0,30 \text{H}_2\text{O}$: %C, 50,88; %H, 6,94; %N, 14,24. Encontrado: %C, 50,85; %H, 6,83; %N, 14,10.

Ejemplo 46

N-(6-[[4-Amino-2-etoximetil-1-(2-metanosulfonilamino-2-metilpropil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il]oxi]hexil)acetamida



Se siguió una modificación del método descrito en la Parte K del Ejemplo 45 usando cloruro de acetilo (0,23 ml, 3,26 mmoles) en lugar de anhídrido metanosulfónico. Apareció un precipitado hacia el final de la reacción que se eliminó mediante filtración, se agitó con agua durante 30 minutos y se aisló mediante filtración. El resto de la solución de reacción se sometió al procedimiento de elaboración acuosa. Los dos sólidos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo sucesivamente con diclorometano:metanol) 90:10 y 85:15 para proporcionar 0,51 g de *N*-(6-[[4-amino-2-etoximetil-1-(2- metanosulfonilamino-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]hexil)acetamida en forma de un polvo de color crema, p_f 169-171 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,82 (s, 4H), 4,04 (m, 2H), 3,54 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 12H), 1,14 (m, 3H);

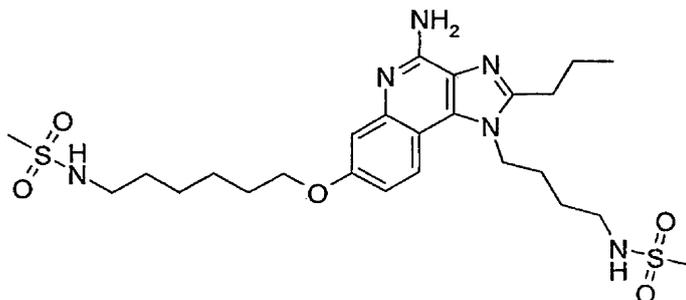
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 169,2, 157,9, 152,6, 150,0, 147,6, 134,9, 125,4, 122,6, 111,4, 109,5, 108,4, 67,6, 65,7, 65,1, 57,7, 54,6, 44,7, 38,8, 29,5, 29,0, 26,6, 25,8, 25,7, 22,9, 15,3;

MS (APCI) m/z 549 (M+H) $^+$;

Anál. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: %C, 56,91; %H, 7,35; %N, 15,32. Encontrado: %C, 56,70; %H, 7,49; %N, 15,26.

Ejemplo 47

N-(4-{4-Amino-7-[6-(metanosulfonilamino)hexiloxi]-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil)metanosulfonamida



Parte A

Bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de *N*-(4-aminobutil)carbamato de *tert*-butilo (13,8 g, 73,4 mmoles) y trietilamina (15,3 ml, 110 mmoles) se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (6,3 ml, 81 mmoles), y la reacción se dejó

calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió una disolución acuosa de ácido acético (200 ml de 10%). Después, se separó la capa orgánica y se lavó con agua (200 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), agua (200 ml); y salmuera; se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 18,9 g de [4-(metanosulfonilamino)butil]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color crema.

5 Parte B

Una solución de ácido clorhídrico en etanol se añadió a una solución de [4-(metanosulfonilamino)butil]carbamato de *terc*-butilo (18,9 g, 71,1 mmoles) en etanol (100 ml), y la reacción se calentó a 100 °C durante dos horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió una mezcla de diclorometano:hexanos al aceite resultante, y se eliminó a presión reducida; este proceso se repitió varias veces. El residuo se secó durante tres días al vacío para proporcionar 14,3 g de clorhidrato de *N*-(4-aminobutil)metanosulfonamida en forma de un sólido de color tostado.

15 Parte C

Se usó una modificación del método descrito en la Parte E del Ejemplo 1 para tratar 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (14,4 g, 45,8 mmoles) con clorhidrato de *N*-(4-aminobutil)metanosulfonamida (10,2 g, 50,4 mmoles) y trimetilamina (19,2 ml, 137 mmoles). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con agua con calentamiento a temperatura de reflujo. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con agua y dietil éter (2 x 100 ml), y se secó al vacío a nivel alto para proporcionar 16,8 g de *N*-[4-(3-nitro-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)butil]metanosulfonamida en forma de un polvo de color amarillo.

20 Parte D

Se usó el método descrito en la Parte C del Ejemplo 45 para convertir *N*-[4-(3-nitro-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)butil]metanosulfonamida (16,8 g, 37,8 mmoles) en 15,1 g de *N*-[4-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)butil]metanosulfonamida, que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo oscuro.

25 Parte E

Se usó el método descrito en la Parte D del Ejemplo 45 para tratar *N*-[4-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)butil]metanosulfonamida (15,1 g, 36,5 mmoles) con cloruro de butirilo (4,77 ml, 46,2 mmoles). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 96:4 cloroformo:metanol que contenía hidróxido de amonio) para proporcionar 11,8 g de *N*-[4-(7-benciloxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida en forma de un sólido de color castaño.

30 Parte F

Se usó el método descrito en la Parte E del Ejemplo 45 para convertir *N*-[4-(7-benciloxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida (7,60 g, 16,3 mmoles) en 5,75 g de *N*-[4-(7-hidroxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida, que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro.

35 Parte G

Se siguió el método general descrito en la Parte L del Ejemplo 2. *N*-[4-(7-hidroxi-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida (5,75 g, 15,3 mmoles) se trató con 6-yodohehexilcarbamato de *terc*-butilo (5,50 g, 16,8 mmoles). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo sucesivamente con eluyendo con diclorometano:metanol 95:5 y 92,5:7,5) para proporcionar 6,19 g de (6-{1-[4-(metanosulfonilamino)butil]-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi}hexil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

40 Parte H

Se usó una modificación del método descrito en la Parte M del Ejemplo 2 para convertir (6-{1-[4-(metanosulfonilamino)butil]-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi}hexil)carbamato de *terc*-butilo (2,51 g, 4,36 mmoles) en 2,54 g de (6-{1-[4-(metanosulfonilamino)butil]-5-oxido-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi}hexil)carbamato de *terc*-butilo, que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. La reacción se dejó avanzar durante la noche, y el producto se utilizó sin purificación.

45 Parte I

Se usó el método descrito en la Parte I del Ejemplo 45 para convertir (6-{1-[4-(metanosulfonilamino)butil]-5-oxido-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi}hexil)carbamato de *terc*-butilo (2,54 g, 4,29 mmoles) en 2,51 g de (6-{4-amino-1-[4-(metanosulfonilamino)butil]-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-iloxi}hexil)carbamato de *terc*-butilo, obtenido en forma de un sólido de color castaño.

Parte J

Se usó el método descrito en la Parte J del Ejemplo 45 para desproteger el (6-{4-amino-1-[4-(metanosulfonilamino)butil]-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-ilo]hexil)carbamato de *tert*-butilo (2,51 g, 4,25 mmoles). El producto en bruto se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 0,75 g de *N*-{4-[4-amino-7-(6-aminohexiloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida en forma de un sólido de color castaño. El licor madre se concentró a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en dicloroetano para proporcionar 0,48 g de *N*-{4-[4-amino-7-(6-aminohexiloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida en forma de un polvo de color marrón.

Parte K

Se usó una modificación del método descrito en la Parte K del Ejemplo 45 usando *N*-{4-[4-amino-7-(6-aminohexiloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida (0,86 g, 1,8 mmoles) como el material de partida.

Se añadió anhídrido metanosulfónico (470 mg, 2,7 mmoles) durante un periodo de 24 horas. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo sucesivamente con diclorometano:metanol 90:10 y 85:15), recrystalización en acetato de etilo y una segunda recrystalización en 2-propanol para proporcionar 0,38 g de *N*-{4-[4-amino-7-[6-(metanosulfonilamino)hexiloxi]-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida en forma de un polvo de color blanco, *pf* 138-140 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,98-6,88 (m, 3H), 6,38 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,99-2,92 (m, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,82 (m, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,44 (m, 6H), 1,03 (m, 3H);

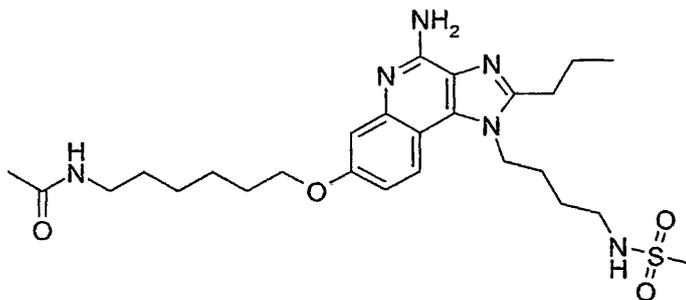
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,7, 152,4, 152,2, 146,7, 133,1, 125,3, 121,4, 112,1, 109,2, 108,3, 67,6, 44,6, 42,8, 42,4, 39,53, 39,49, 29,7, 29,0, 28,7, 27,4, 26,7, 26,3, 25,6, 21,3, 14,2;

MS (APCI+) *m/z* 569 (M+H)⁺;

Anál. Calc. para C₂₅H₄₀N₆O₅S₂: C, 52,80; H, 7,09; N, 14,78. Encontrado: %C, 52,61; %H, 7,13; %N, 14,52.

Ejemplo 48

N-(6-{4-Amino-1-[4-(metanosulfonilamino)butil]-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo]hexil)acetamida



Se siguió una modificación del método descrito en la Parte K del Ejemplo 45 usando cloruro de acetilo (135 µl, 1,91 mmoles) en lugar de anhídrido metanosulfónico y *N*-{4-[4-amino-7-(6-aminohexiloxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butil}metanosulfonamida (0,85 g, 1,7 mmoles) como el material de partida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo sucesivamente con diclorometano:metanol 90:10 y 80:20). El polvo de color blanco resultante se agitó con agua, se aisló mediante filtración, y se disolvió en 50:50 diclorometano:metanol. La solución se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo, y los cristales se disolvieron en diclorometano:metanol, se concentraron a presión reducida, y se secaron adicionalmente durante la noche al vacío a nivel alto a 60 °C para proporcionar 0,30 g de *N*-(6-{4-amino-1-[4-(metanosulfonilamino)butil]-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo]hexil)acetamida en forma de un polvo de color blanco, *pf* 168 -172 °C.

RMN ¹H. (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,89 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,04-2,96 (m, 4H), 2,86 (m, 5H), 1,78 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,42 (m, 6H), 1,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

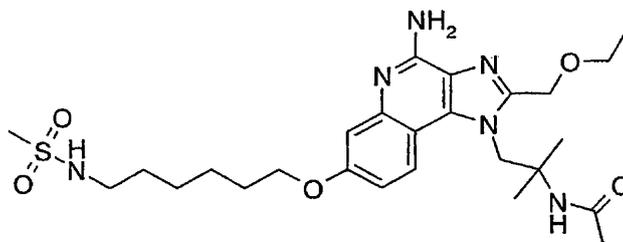
RMN ¹³C. (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169,2, 157,8, 152,4, 152,3, 146,9, 133,1, 125,3, 121,4, 112,1, 109,2, 108,4, 67,6, 44,6, 42,4, 39,5, 38,8, 29,5, 29,0, 28,7, 27,4, 26,6, 25,7, 23,0, 21,3, 14,2;

MS (APCI) m/z 533 (M+H)⁺;

Anál. Calc. para C₂₆H₄₀N₆O₄S• 0,25 H₂O: %C, 58,13; %H, 7,60; %N, 15,64; %S, 5,97. Encontrado: %C, 57,90; %H, 7,69; %N, 15,54; %S, 6,23.

Ejemplo 49

N-(2-(4-Amino-2-etoximetil-7-[6-(metanosulfonilamino)hexiloxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil)acetamida



Parte A

Bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de (2-amino-2-metilpropil)(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amina (6,5 g, 17,5 mmoles), preparada en la Parte A del Ejemplo 45, en diclorometano (200 ml) se enfrió a 0 °C; se añadieron sucesivamente trietilamina (4,87 ml, 35,0 mmoles) y cloruro de acetilo (1,37 ml, 19,2 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante tres horas. La reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)etil]acetamida en forma de un polvo de color amarillo.

Parte B

Se usó el método descrito en la Parte C del Ejemplo 45 para convertir el material de la Parte B en 6,16 g de *N*-[2-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]acetamida, que se obtuvo en forma de un sólido de color naranja.

Parte C

Se usó una modificación del método descrito en la Parte D del Ejemplo 45 usando *N*-[2-(3-amino-7-benciloxiquinolin-4-ilamino)-1,1-dimetiletil]acetamida (6,16 g, 21,0 mmoles) como el material de partida. Una solución del compuesto intermedio en etanol se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas. Se añadieron hidróxido de sodio (1,25 g) y agua (25 ml), y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 32 horas más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera; se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color naranja se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 95:5 diclorometano:metanol) para proporcionar 4,79 g de *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida en forma de un sólido de color amarillo.

Parte D

Se usó el método descrito en la Parte E del Ejemplo 45 para convertir *N*-[2-(7-benciloxi-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida (4,79 g, 10,7 mmoles) en *N*-[2-(2-etoximetil-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil]acetamida, obtenida en forma de un sólido de color amarillo.

Parte E

Se siguió el método descrito en la Parte L del Ejemplo 2. El material de la Parte D se trató con 6-yodohehexilcarbamato de *tert*-butilo (3,86 g, 11,8 mmoles), y la reacción se completó en cuatro horas. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo sucesivamente con diclorometano:metanol 95:5 y 92,5:7,5), y el sólido resultante se secó durante la noche al vacío a nivel alto para proporcionar 4,69 g de *tert*-butil {6-[1-(2-acetilamino-2-metilpropil)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo]hexil}carbamato en forma de un sólido de color crema.

Parte F

Se usó una modificación del método descrito en la Parte M del Ejemplo 2 para convertir {6-[1-(2-acetilamino-2-metilpropil)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo]hexil}carbamato de *tert*-butilo (4,69 g, 8,44 mmoles) en {6-[1-(2-acetilamino-2-metilpropil)-2-etoximetil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo]hexil}carbamato de *tert*-butilo,

obtenido en forma de un sólido de color naranja. La reacción se completó en una hora, y el producto se utilizó sin purificación.

Parte G

Se usó el método descrito en la Parte I del Ejemplo 45 para convertir el material de la Parte F en 4,85 g de {6-[1-(2-acetilamino-2-metilpropil)-4-amino-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]hexil}carbamato de *terc*-butilo, que se obtuvo en forma de un sólido de color naranja.

Parte H

Se usó una modificación del método descrito en la Parte O del Ejemplo 2 para desproteger el material de la Parte G con ácido clorhídrico en etanol (100 ml de 3 M). Después del tratamiento del producto bruto con hidróxido de amonio y el resto del procedimiento de elaboración, se obtuvieron 3,64 g de *N*-(2-[4-amino-7-(6-aminohexiloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)acetamida en forma de un sólido de color castaño que se utilizó sin purificación adicional.

Parte I

Se usó una modificación del método descrito en la Parte K del Ejemplo 45 usando *N*-(2-[4-amino-7-(6-aminohexiloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)acetamida (1,2 g, 2,5 mmoles) como el material de partida. La reacción se llevó a cabo en 1-metil-2-pirrolidona (55 ml), y tras finalizar, la reacción se vertió sobre agua desionizada (400 ml) y se agitó durante tres días. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml), y la combinación de extractos se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (100 ml) y se trató con una solución de ácido clorhídrico en etanol. Se formó un sólido y el dietil éter se decantó. El sólido se repartió entre diclorometano y una disolución diluida de hidróxido de amonio. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La combinación de fracciones orgánicas se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante de color naranja se trituró con dietil éter durante la noche para formar un sólido, que se aisló mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 92:8 diclorometano:metanol). El sólido resultante se secó durante la noche al vacío a nivel alto a 60 °C para proporcionar 0,47 g de *N*-(2-[4-amino-2-etoximetil-7-[6-(metanosulfonilamino)hexiloxi]-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)acetamida en forma de un polvo de color crema.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,01 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,50 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 6H), 1,18 (br s, 6H), 1,11 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H);

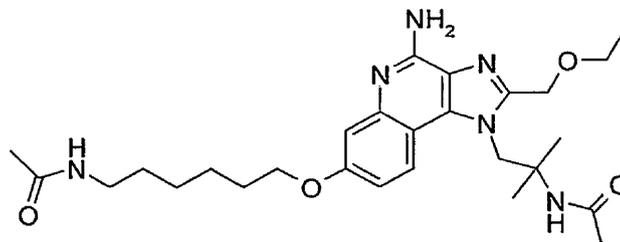
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170,3, 157,9, 152,6, 149,8, 147,6, 135,0, 125,3, 122,6, 111,4, 109,6, 108,4, 67,6, 65,7, 64,6, 55,0, 51,1, 42,8, 29,7, 29,0, 26,3, 25,9, 25,6, 24,0, 15,3;

MS (APCI) *m/z* 549 (M + H)⁺;

Anál. Calc. para C₂₆H₄₀N₆O₅S•0,70 H₂O: %C, 55,64; %H, 7,44; %N, 14,97. Encontrado: %C, 55,98; %H, 7,29; %N, 14,87.

Ejemplo 50

N-(2-[7-[6-(acetilamino)hexiloxi]-4-amino-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)acetamida



Se usó una modificación del método descrito en la Parte K del Ejemplo 45 usando *N*-(2-[4-amino-7-(6-aminohexiloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)acetamida (1,2 g, 2,5 mmoles) como el material de partida y cloruro de acetilo (200 µl, 3 mmoles) en lugar de anhídrido metanosulfónico. Tras la purificación cromatográfica, el sólido se recrystalizó en acetonitrilo, y los cristales se disolvieron en diclorometano:metanol, se concentraron a presión reducida, y se secaron adicionalmente al vacío a nivel alto a 60 °C para proporcionar 0,47 g de *N*-(2-[7-[6-(acetilamino)hexiloxi]-4-amino-2-etoximetil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-1 -il]-1,1- dimetiletil)acetamida en forma de un polvo de color blanco, pf 190-192 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,01 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 4,02 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,50 (m, 2H); 3,01 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (m, 6H), 1,18 (br s, 6H), 1,11 (t, $J=7,0$, 3H);

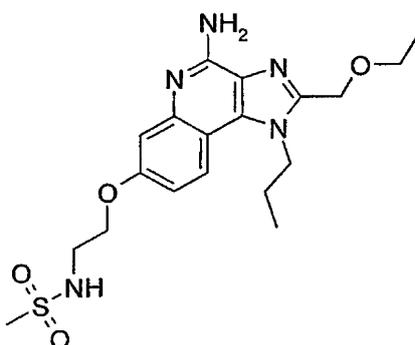
5 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 170,3, 169,2, 157,9, 152,6, 149,8, 147,6, 135,0, 125,4, 122,6, 111,4, 109,6, 108,4, 67,6, 65,7, 64,6, 55,0, 51,6, 38,8, 29,5, 29,0, 26,6, 25,9, 25,7, 24,0, 23,0, 15,3;

MS (APCI) m/z 513 (M+H) $^+$;

10 Anál. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$: %C, 61,53; %H, 7,96; %N, 15,95. Encontrado: %C, 61,65; %H, 8,05; %N, 15,88.

Ejemplo 51

15 *N*-[2-(4-Amino-2-etoximetil-*l*-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi)etil]metanosulfonamida



Parte A

20 Se siguieron los métodos descritos en las Partes A-H, M, y N del Ejemplo 2 usando 3-benciloxianilina en lugar de 4-benciloxianilina. El producto en bruto se recristalizó en acetonitrilo para proporcionar 7-benciloxi-2-etoximetil-*l*-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido floculento de color blanco, pf 188-189 °C.

25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,52-7,30 (m, 5H), 7,13 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J=8,9, 2,6$ Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,49-4,44 (m, 2H), 3,54 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,15 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,00 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

30 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 8 157,3, 152,3, 148,1, 146,9, 137,2, 133,4, 128,4, 127,7, 127,6, 124,9, 121,3, 111,9, 108,9, 108,7, 69,1, 65,3, 64,2, 46,6, 23,0, 14,9, 10,7.

MS (ESI) m/z 391,2134 (391,2117 calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$, M+H $^+$).

Anál. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: %C, 70,75; %H, 6,71; %N, 14,35. Encontrado: %C, 70,49; %H, 6,57; %N, 14,22.

35 Parte B

40 7-benciloxi-2-etoximetil-*l*-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (3,9 g, 9,99 mmoles) se mezcló con etanol y se añadió a un recipiente Parr cargado con paladio al 10% sobre carbono (0,390 g) en etanol. La reacción se puso bajo presión de hidrógeno y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa del auxiliar de filtración CELITE, y la torta del filtro se lavó con DMF caliente. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se recristalizó en metanol para dar 2,4 g de 4-amino-2-etoximetil-*l*-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de un sólido de color blanco, pf >250 °C.

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

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

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

Parte C

Se usó el método descrito en la Parte L del Ejemplo 2 para tratar 4-amino-2-etoximetil-l-propil-1*H*-imidazo[4,5-
 5 c]quinolin-7-ol (1,89 g, 6,29 mmoles) con carbonato de cesio (4,10 g, 12,6 mmoles) y 2-yodoetilcarbamato de *terc*-
 butilo (1,79 g, 6,60 mmoles). Tras la purificación cromatográfica, el producto se recristalizó en acetonitrilo para
 proporcionar 1,26 g de [2-(4-amino-2-etoximetil-l-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi)etil]carbamato de *terc*-
 butilo en forma de un sólido floculento de color blanco.

Parte D

Se usó el método descrito en la Parte O del Ejemplo 2 para tratar el material de la Parte C con ácido clorhídrico
 4 M en etanol para proporcionar 7-(2-aminoetoxi)-2- etoximetil-l-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, que se
 usó sin purificación.

Parte E

Una suspensión de 7-(2 -aminoetoxi)-2 -etoximetil-1 -propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,570 g, 1,66 mmoles) en
 diclorometano (11 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió anhídrido metanosulfónico (0,303 g, 1,74 mmoles) y la mezcla se agitó
 durante 16 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de
 20 sodio (25 ml), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml).
 La combinación de fracciones orgánicas se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se
 filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color blanco se purificó en una columna de sílice
 (eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio comprendida en un intervalo de 99,6:0,36:0,04 a
 25 97:2,7:0,3) y después se recristalizó en acetonitrilo para dar 0,500 g de *N*-[2-(4-amino-2-etoximetil-1- propil-1*H*-imidazo[4,5-
c]quinolin-8-iloxi)etil]metanosulfonamida en forma de un polvo granulado de color blanco pf 182-184,5 °C.

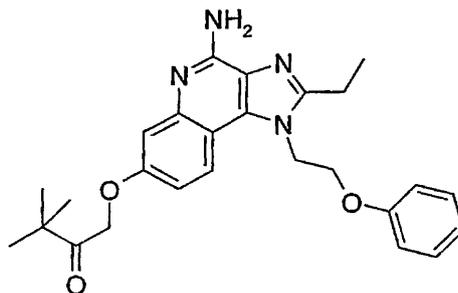
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,95 (dd,
J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H),
 3,39 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

MS (APCI) *m/z* 422,1864 (422,1862 calc. para C₁₉H₂₇N₅O₄S, M+H);

Anál. Calc. para C₁₉H₂₇N₅O₄S: %C, 54,14; %H, 6,46; %N, 16,61; %S, 7,61. Encontrado: %C, 54,23; %H, 6,50;
 %N, 16,66; %S, 7,63.

Ejemplo 52

1-[4-Amino-2-etil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]-3,3- dimetilbutan-2-ona

Parte A

Se usaron los métodos descritos en las Partes E, F, y G del Ejemplo 1 para convertir 7-benciloxi-4-cloro-3-
 45 nitroquinolina, preparado en las Partes A-D del Ejemplo 1, en 7-benciloxi-2-etil-1 -(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo (4,5-*c*)
 quinolina. Se usó 2-fenoxietilamina en lugar de isobutilamina en la Parte E, y se usó ortopropionato de trietilo en
 lugar de ortobutirato de trimetilo en la Parte G.

Parte B

Se usó el método descrito en la Parte J del Ejemplo 1 para convertir 7-benciloxi-2- etil-1 -(2 -fenoxietil)-1*H*-
 50 imidazo [4,5-*c*] quinolina en 2-etil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-ol.

Parte C

Una suspensión de 2-etil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (1,0 g, 3,0 mmoles) y carbonato de cesio (1,49 g, 4,57 mmoles) en DMF se agitó durante 15 minutos; se añadió 1-bromopinacolona (0,6 ml, 4,5 mmoles) gota a gota. La reacción se calentó a 65 °C y se agitó durante 20 horas, y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, y la solución resultante se lavó sucesivamente con agua (3 x) y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,3 g de 1-[2-etil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona en forma de un sólido de color naranja.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,44 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*= 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,05-4,98 (m, 2H), 4,44 (t, *J*= 5,0 Hz, 2H), 3,08 (q, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,43 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H).

Parte D

Se usó el método descrito en la Parte M del Ejemplo 2 para oxidar 1-[2-etil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona (1,3 g, 3,0 mmoles) a 1,4 g de 1-[2-etil-5-oxido-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona, que se aisló en forma de un sólido de color naranja y se usó sin purificación.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,55 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 8,12 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*= 9,3, 3,0 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,04-4,99 (m, 2H), 4,44 (t, *J*= 5,0 Hz, 2H), 3,07 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,41 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H).

Parte E

Se añadió hidróxido de amonio (6 ml) a una solución del material de la Parte D en diclorometano (20 ml). Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,629 g, 3,30 mmoles) en dos porciones, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con cloroformo. La combinación de fracciones orgánicas se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color blanco se recrystalizó en acetonitrilo dos veces para dar 0,360 g de 1-[4-amino-2-etil-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona en forma de agujas plumosas de color blanco, *mp* 238-239 °C (descomposición).

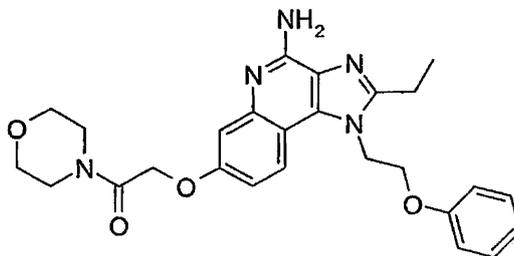
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,24-7,2 (m, 2H), 6,96 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,36 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,96-4,88 (m, 2H), 4,40 (t, *J*= 5,0 Hz, 2H), 3,01 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,40 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H);

MS (APCI) *m/z* 447,2402 (447,2396 calc. para C₂₆H₃₀N₄O₃, M+H);

Anál. Calc. para C₂₆H₃₀N₄O₃•1,0H₂O: %C, 67,22; %H, 6,94; %N, 12,06. Encontrado: %C, 67,29; %H, 6,81; %N, 12,03.

Ejemplo 53

2-Etil-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina

Parte A

Se usaron los métodos descritos en las Partes A-D del Ejemplo 30 para convertir 7-benciloxi-*N*^t-(2-fenoxietil)quinolina-3,4-diamina en 2-etil-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina. En la Parte D, una vez que la mezcla de reacción se filtró, se dejó reposar el filtrado durante tres días. Se formaron cristales que se aislaron mediante filtración y se lavaron con dietil éter. El filtrado se concentró a presión reducida, y el aceite resultante se trituró con una mezcla de acetato de etilo y agua. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con dietil éter, y se combinó con los cristales aislados de la mezcla de reacción. La combinación de sólidos se recrystalizó en metanol, se aisló mediante

filtración, se lavó con hexanos frío y se secó durante la noche al vacío a nivel alto a 70 °C para proporcionar 2-etil-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido de color blanco, pf 190-191 °C.

Anál. Calc. para C₂₆H₂₈N₄O₄: %C, 67,81; %H, 6,13; %N, 12,17. Encontrado: %C, 67,44; %H, 6,20; %N, 12,05.

Parte B

Se usó el método descrito en la Parte E del Ejemplo 30 para convertir 2-etil-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolina (0,855 g, 1,86 mmoles) en 0,92 g de 2-etil-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-5-oxido-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolina.

Parte C

Bajo atmósfera de nitrógeno se añadió isocianato de tricloroacetilo (0,35 ml, 2,9 mmoles) gota a gota a una solución del material de la Parte B en diclorometano anhidro (335 ml), y la reacción se agitó durante dos horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (23 ml) y se añadió lentamente una solución de metóxido de sodio (0,17 ml, 2,9 mmoles, 25% en metanol). La reacción se agitó durante la noche, y se formó un precipitado. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó tres veces con hexanos fríos, y se recristalizó en acetato de etilo para proporcionar 0,495 g de 2-etil-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-(2-fenoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, pf 208-209 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,05 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 6,90 (t, *J*= 2,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,91 (s, 4H), 4,39 (t, *J*= 4,8 Hz, 2H), 3,54 (m, 813), 3,01 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,40 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H);

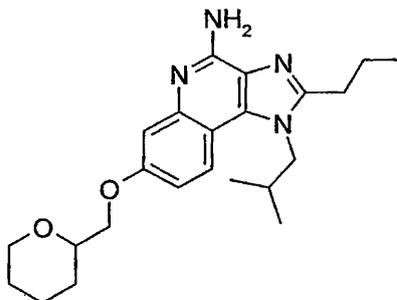
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,5, 158,2, 157,0, 154,4, 152,3, 146,8, 133,4, 129,8, 125,3, 121,7, 121,4, 114,6, 111,8, 109,6, 108,8, 66,7, 66,4, 66,3, 45,2, 44,6, 42,0, 20,3, 12,2;

MS (EI) *m/z* 476,2282 (476,2298 calc. para C₂₆H₂₉N₅O₄);

Anál. Calc. para C₂₆H₂₉N₅O₄: %C, 65,67; %H, 6,15; %N, 14,73. Encontrado: %C, 65,48; %H, 6,01; %N, 14,59.

Ejemplo 54

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



Se usaron los métodos descritos en las Partes L-N del Ejemplo 2 para tratar 1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol. En la Parte L, se utilizó 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-pirano como agente alquilante. El producto en bruto se recristalizó en acetonitrilo para dar 1-(2-metilpropil)-2-propil-7-(tetrahidropiran-2-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color castaño, pf 126 °C (descomposición).

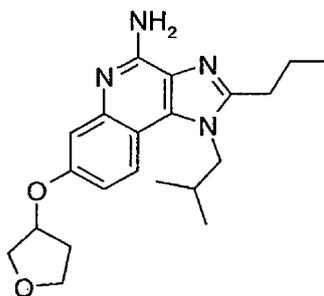
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*= 3,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J*= 9,2, 2,9 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,28 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 4,02-3,86 (m, 3H), 3,71 3,61 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 2,86 (t, *J*= 7,8 Hz, 2H), 2,21-2,05 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 3H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,58-1,27 (m, 4H), 1,02 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*= 6,7 Hz, 6H);

MS (APCI) *m/z* 397,2600 (397,2604 calc. para C₂₃H₃₂N₄O₂, M+H);

Anál. Calc. para C₂₃H₃₂N₄O₂•0,75H₂O: %C, 67,37; %H, 8,23; %N, 13,66. Encontrado: %C, 67,06; %H, 8,06; %N, 13,52.

Ejemplo 55

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



5

Parte A

Se añadió 3-hidroxitetrahidrofurano (0,375 ml, 4,64 mmoles) a una suspensión de 1-(2-metilpropil)-2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (1,0 g, 3,5 mmoles) y trifenilfosfina (1,5 g, 5,7 mmoles) en THF. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 ml, 5,6 mmoles) gota a gota durante un periodo de tres minutos, y la reacción se agitó durante 48 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con 98:2 diclorometano:metanol) para proporcionar 1,1 g de 1-(2-metilpropil)-2-propil-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido cristalino de color crema.

15

Parte B

Se usó el método descrito en la Parte M del Ejemplo 2 para tratar 1-(2-metilpropil)-2-propil-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina (1,1 g, 3,1 mmoles) con mCPBA (1,07 g, 3,72 mmoles). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,588 g de 1-(2-metilpropil)-5-oxido-2-propil-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina en forma de un sólido de color amarillo.

20

Parte C

Se usó el método descrito en la Parte E del Ejemplo 52 para aminorar el material de la Parte B. El producto en bruto se recristalizó en acetonitrilo para dar 0,242 g de 1-(2-metilpropil)-2-propil-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de agujas de color blanco, pf 178-182 °C.

25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,96-3,73 (m, 4H), 2,86 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,33-1,97 (m, 3H), 1,84 (sextete, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H);

30

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,6, 152,6, 152,0, 146,4, 132,7, 125,2, 121,4, 112,0, 109,2, 109,0, 76,9, 72,3, 66,4, 51,2, 32,5, 28,7, 28,5, 20,9, 19,1, 13,8;

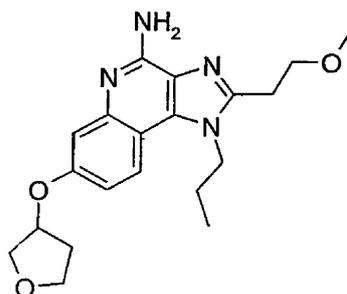
35

MS (APCI) *m/z* 369,2298 (369,2291 calc. para C₂₁H₂₈N₄O₂, M+H);

Anál. Calc. para C₂₁H₂₈N₄O₂: %C, 68,45; %H, 7,66; %N, 15,20. Encontrado: %C, 68,11; %H, 7,87; %N, 15,01.

Ejemplo 56

2-(2-Metoxietil)-1-propil-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amina



45

Se usaron los métodos descritos en las Partes A y B del Ejemplo 51 para preparar 2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol, que se trató de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 55. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y posteriormente recristalizar en 2-propanol para dar 2-(2-metoxietil)-1-propil-7-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4- amina en forma de un polvo de color castaño, pf 192-194 °C.

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 3,97-3,74 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (t, *J*= 6,8 Hz, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 2H), 0,98 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H);

10 MS (APCI) *m/z* 371,2074 (371,2083 calc. para C₂₀H₂₆N₄O₃, M+H);

Anál. Calc. para C₂₀H₂₆N₄O₃: %C, 64,85; %H, 7,07; %N, 15,12. Encontrado: %C, 64,88; %H, 7,03; %N, 15,20.

Ejemplos 57-92

15 Se añadió un cloruro de ácido (1,1 equivalentes) a un tubo de cultivo que contenía una solución de 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (4,4 mg/ml) en cloroformo (5 ml). Los tubos de cultivo se taparon y se colocaron en un agitador durante la noche (18 horas). Los compuestos volátiles se eliminaron mediante centrifugación al vacío. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC prep) usando un sistema de purificación automatizado Waters Fraction Lynx. Las fracciones de HPLC prep se analizaron con un equipo Micromass LC-TOFMS, y las fracciones adecuadas se evaporaron mediante centrifugación para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto deseado. (Columna: Phenomenex Luna C18(2), 21,2 x 50 mm, tamaño de partícula de 10 micrómetros, poro 100A; caudal: 25 ml/min.; elución con gradiente no lineal de 5-95% B en 9 min, después mantener a 95% B durante 2 min; en donde A es ácido trifluoroacético al 0,05% en agua y B es ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo; recogida de fracción controlada por selección de masa). La tabla siguiente muestra la estructura preparada en cada ejemplo y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

20

25

30

35

40

45

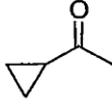
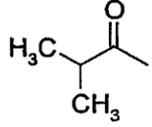
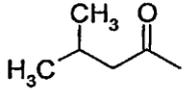
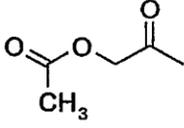
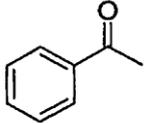
50

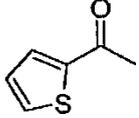
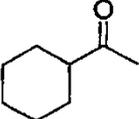
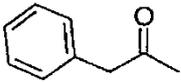
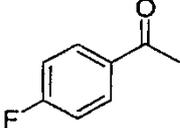
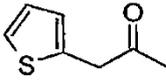
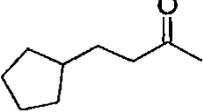
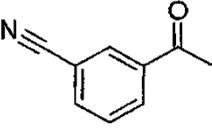
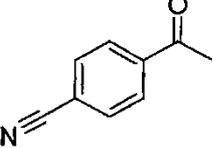
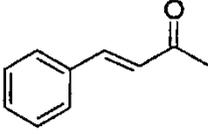
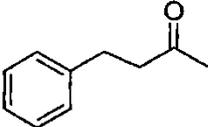
55

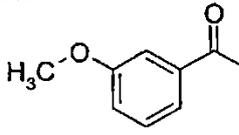
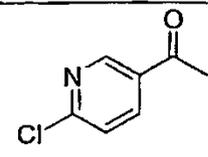
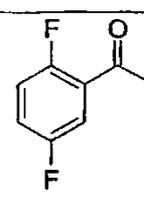
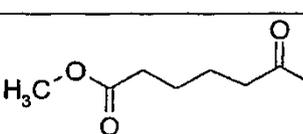
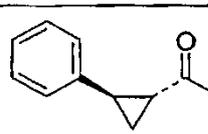
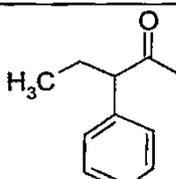
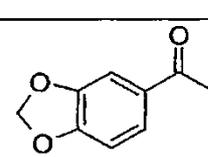
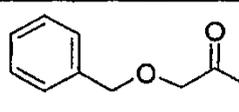
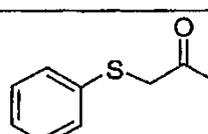
60

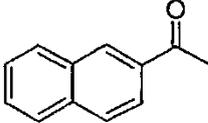
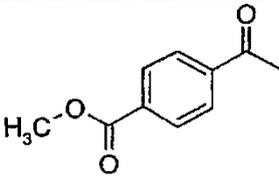
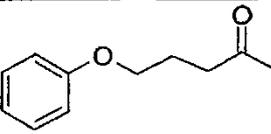
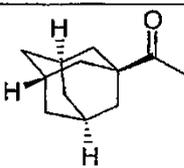
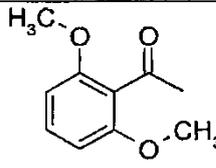
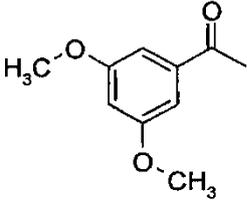
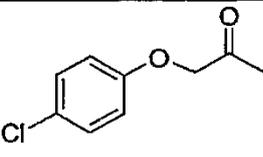
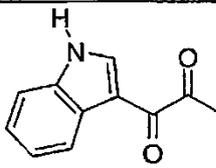
65

Ejemplos 57-92

Ejemplo	<i>R</i>	Masa Medida (M+H)
57		424,2727
58		426,2879
59		440,3047
60		456,2622
61		460,2736

62		466,2288
63		466,3162
64		474,2877
65		478,2616
66		480,2419
67		480,3356
68		485,2668
69		485,2667
70		486,2862
71		488,3015

72		490,2820
73		495,2273
74		496,2515
75		498,3105
76		500,3048
77		502,3173
78		504,2619
79		504,2990
80		506,2589

81		510,2873
82		518,2742
83		518,3122
84		518,3502
85		520,2934
86		520,2920
87		524,2440
88		527,2756

89		528,2599
90		528,2592
91		532,3278
92		544,2535

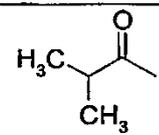
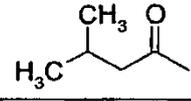
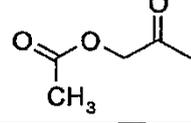
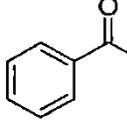
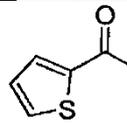
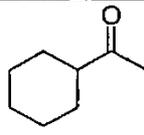
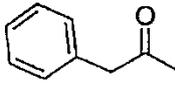
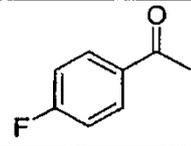
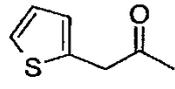
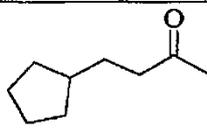
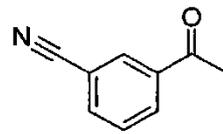
Ejemplos 93-129

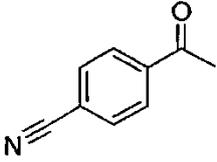
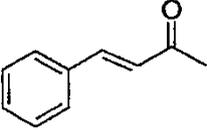
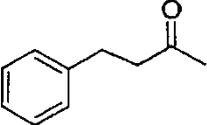
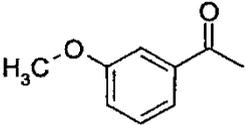
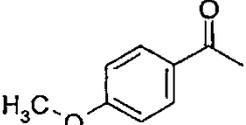
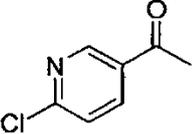
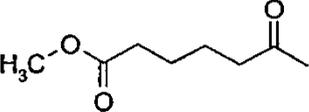
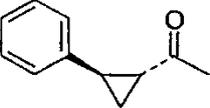
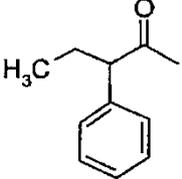
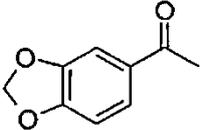
- 5 Se usó el método descrito en los Ejemplos 57-92 para tratar 1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoxi)-2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina con cloruros de ácido. La tabla siguiente muestra la estructura preparada en cada ejemplo y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

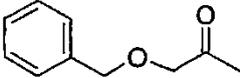
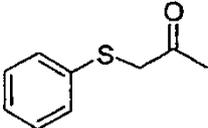
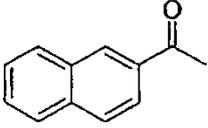
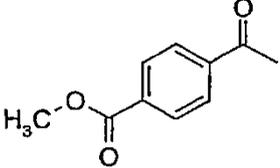
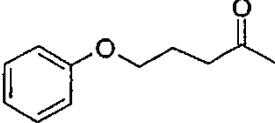
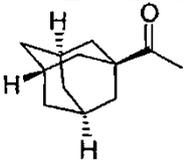
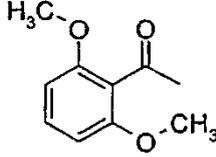
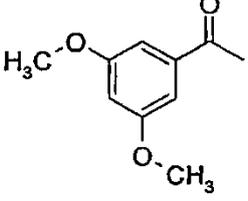
Ejemplos 93-129

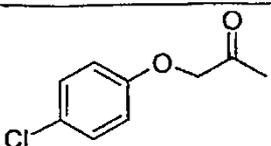
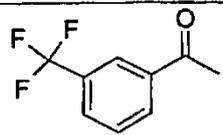
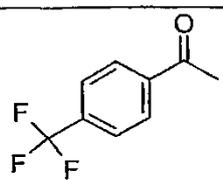
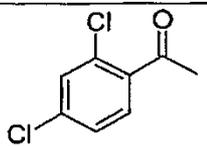
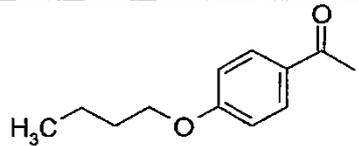
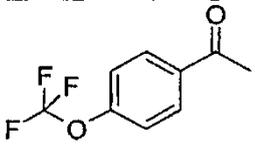
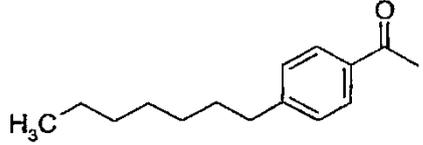
10

Ejemplo	R	Masa Medida (M+H)
93		478,3181

94	 <chem>CC(C)(C)C(=O)C</chem>	480,3352
95	 <chem>CC(C)C(C)(C)C(=O)C</chem>	494,3478
96	 <chem>CC(=O)OCC</chem>	510,3051
97	 <chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	514,3151
98	 <chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>	520,2748
99	 <chem>CC(=O)C1CCCCC1</chem>	520,3622
100	 <chem>CC(=O)Cc1ccccc1</chem>	528,3341
101	 <chem>CC(=O)c1ccc(F)cc1</chem>	532,3076
102	 <chem>CC(=O)Cc1ccccc1-c2ccsc2</chem>	534,2899
103	 <chem>CC(=O)CCC1CCCC1</chem>	534,3823
104	 <chem>CC(=O)c1cccc(C#N)c1</chem>	539,3121

105		539,3130
106		540,3336
107		542,3503
108		544,3304
109		544,3291
110		549,2761
111		552,3552
112		554,3510
113		556,3687
114		558,3102

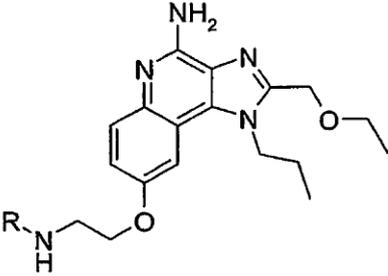
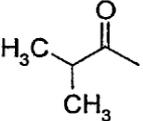
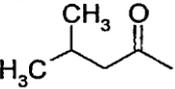
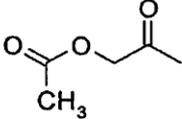
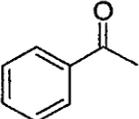
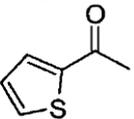
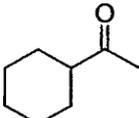
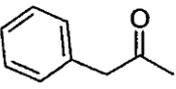
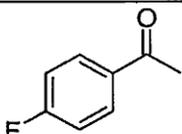
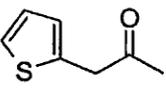
115		558,3455
116		560,3093
117		564,3351
118		572,3240
119		572,3608
120		572,3984
121		574,3419
122		574,3412

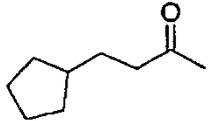
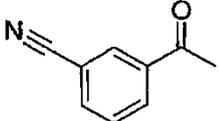
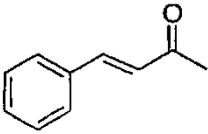
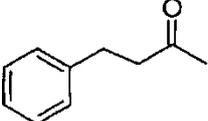
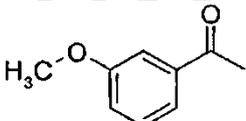
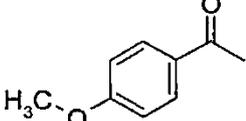
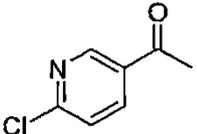
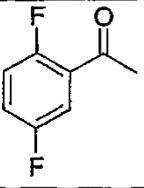
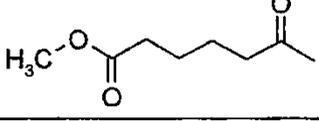
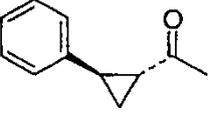
123		578,2916
124		582,3076
125		582,3096
126		582,2361
127		586,3799
128		598,3027
129		612,4310

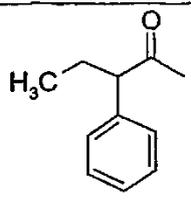
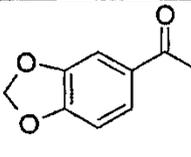
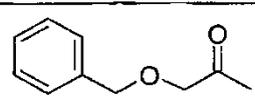
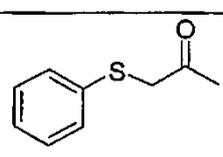
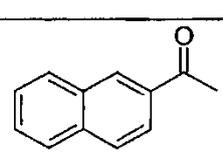
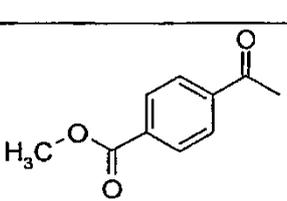
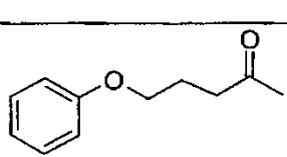
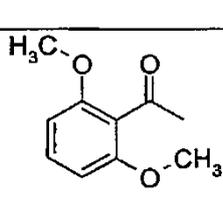
Ejemplos 130-161

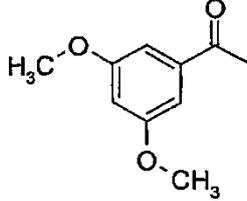
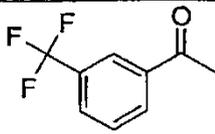
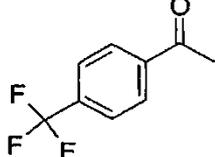
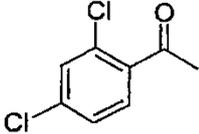
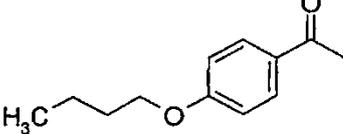
- 5 Se usó el método descrito en los Ejemplos 57-92 para tratar 8-(2-aminoetoxi)-2- etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina con cloruros de ácido. La tabla siguiente muestra la estructura preparada en cada ejemplo y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplos 130-161

		
Ejemplo	R	Masa medida (M+H)
130		414,2480
131		428,2674
132		444,2262
133		448,2362
134		454,1902
135		454,2825
136		462,2513
137		466,2257
138		468,2071

139		468,2960
140		473,2296
141		474,2487
142		476,2667
143		478,2455
144		478,2453
145		483,1922
146		484,2175
147		486,2725
148		488,2654

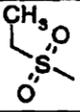
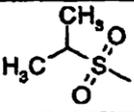
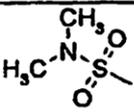
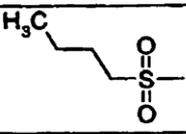
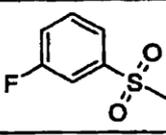
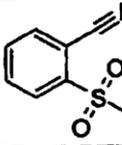
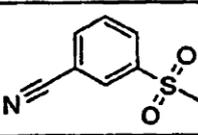
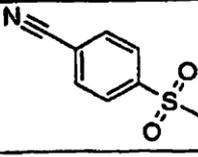
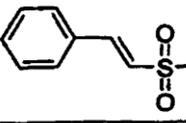
149	 <chem>CC(=O)C(C)C1=CC=CC=C1</chem>	490,2791
150	 <chem>CC(=O)c1ccc2c(c1)OCO2</chem>	492,2255
151	 <chem>CC(=O)OCC1=CC=CC=C1</chem>	492,2588
152	 <chem>CC(=O)S1=CC=CC=C1</chem>	494,2204
153	 <chem>CC(=O)c1cccc2ccccc12</chem>	498,2528
154	 <chem>CC(=O)c1ccc(OC)cc1</chem>	506,2372
155	 <chem>CC(=O)OCC1=CC=CC=C1</chem>	506,2751
156	 <chem>CC(=O)c1cc(OC)c(OC)cc1</chem>	508,2549

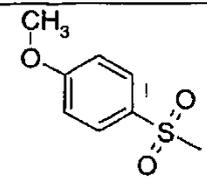
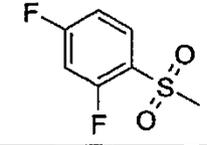
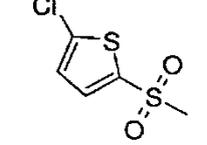
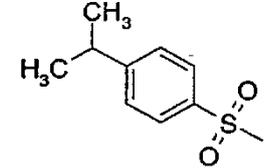
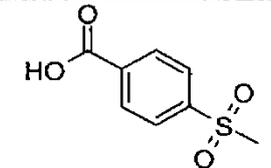
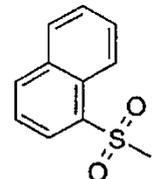
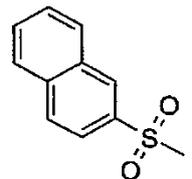
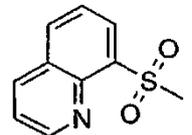
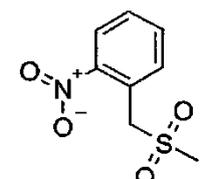
157		508,2546
158		516,2205
159		516,2219
160		516,1549
161		520,2924

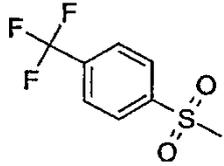
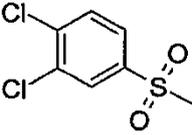
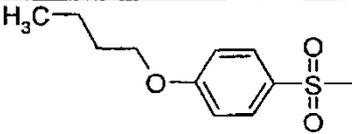
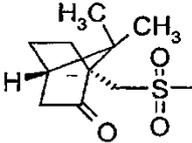
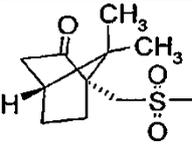
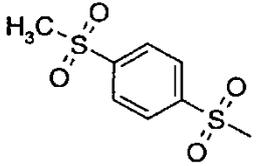
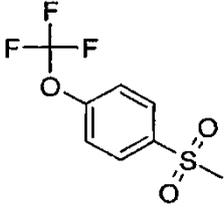
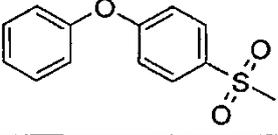
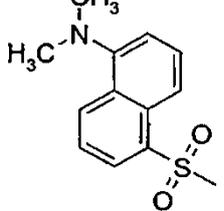
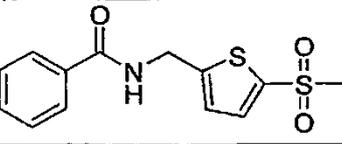
Ejemplos 162-189

- 5 Se usó el método descrito en los Ejemplos 57-92 para tratar 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina con cloruros de sulfonilo. La tabla siguiente muestra la estructura preparada en cada ejemplo y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplos 162-189

Ejemplo	R	Masa Medida (M+H)
162		448,2388
163		462,2542
164		463,2517
165		476,2714
166		514,2286
167		521,2303
168		521,2302
169		521,2334
170		522,2527

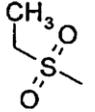
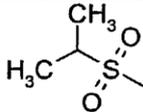
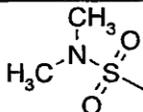
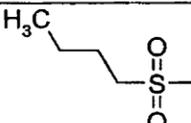
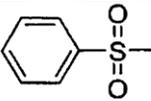
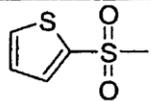
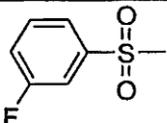
171		526,2491
172		532,2197
173		536,1563
174		538,2829
175		540,2260
176		546,2551
177		546,2537
178		547,2464
179		555,2372

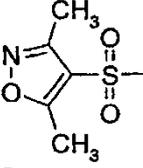
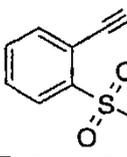
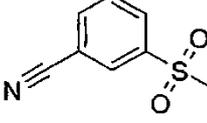
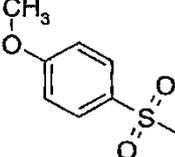
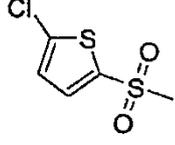
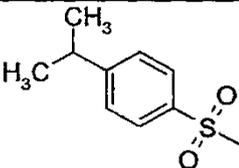
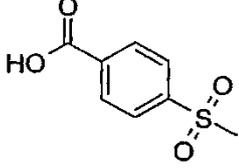
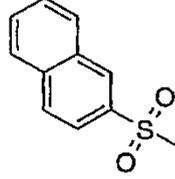
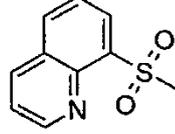
180	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	564,2252
181	 <chem>CS(=O)(=O)c1cc(Cl)c(Cl)cc1</chem>	564,1624
182	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(OCC)cc1</chem>	568,2946
183	 <chem>CS(=O)(=O)C1CCC(C)C1=O</chem>	570,3129
184	 <chem>CS(=O)(=O)C1C(C)C(C)C1=O</chem>	570,3125
185	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(S(=O)(=O)C)cc1</chem>	574,2169
186	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(OC(F)(F)F)cc1</chem>	580,2222
187	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1</chem>	588,2659
188	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccc2c(c1)ccc(NC)cc2</chem>	589,2966
189	 <chem>CS(=O)(=O)c1ccsc1CN(C(=O)c2ccccc2)</chem>	635,2490

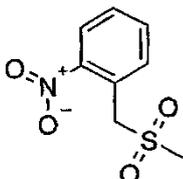
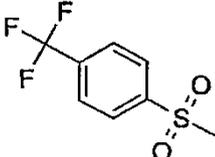
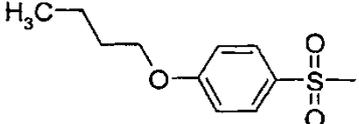
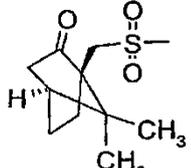
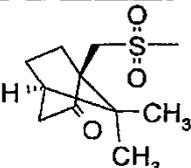
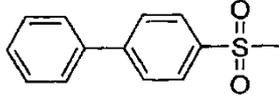
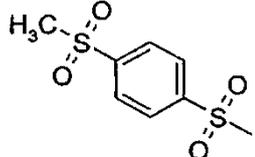
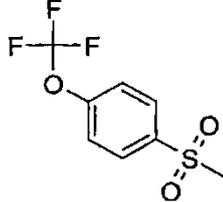
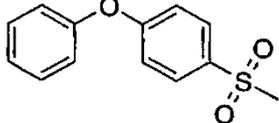
Ejemplos 190-217

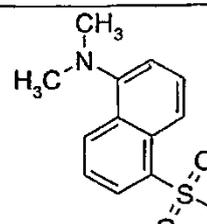
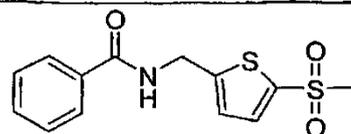
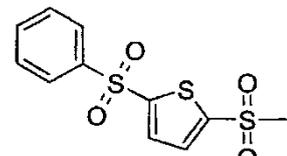
Se usó el método descrito en los Ejemplos 57-92 para tratar 1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoxi)-2-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina con cloruros de sulfonilo. La tabla siguiente muestra la estructura preparada en cada ejemplo y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplos 190-217

Ejemplo	R	Masa Medida (M+H)
190		502,2851
191		516,2997
192		517,2976
193		530,3141
194		550,2875
195		556,2460
196		568,2739

197	 <chem>CC1=C(C)N=C(C)O1S(=O)(=O)C</chem>	569,2917
198	 <chem>CC1=CC=C(C#N)C=C1S(=O)(=O)C</chem>	575,2827
199	 <chem>CC1=CC=C(C#N)C=C1S(=O)(=O)C</chem>	575,2785
200	 <chem>COc1ccc(C)cc1S(=O)(=O)C</chem>	580,2991
201	 <chem>CC1=CC=C(S1)C=C1S(=O)(=O)C</chem>	590,2044
202	 <chem>CC1=CC=C(C)C(C)C1S(=O)(=O)C</chem>	592,3352
203	 <chem>CC1=CC=C(C)C(C)C1S(=O)(=O)C</chem>	594,2772
204	 <chem>CC1=CC=C2C=CC=CC2=C1S(=O)(=O)C</chem>	600,3042
205	 <chem>CC1=CC=C2C=CN=C2=C1S(=O)(=O)C</chem>	601,2969

206		609,2883
207		618,2733
208		622,3428
209		624,3610
210		624,3606
211		626,3162
212		628,2621
213		634,2709
214		642,3131

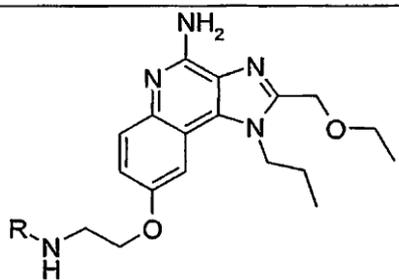
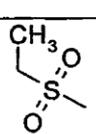
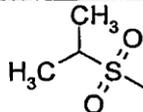
215		643,3466
216		689,2985
217		696,2326

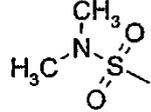
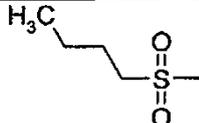
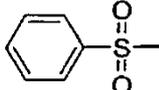
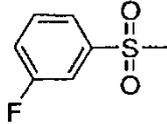
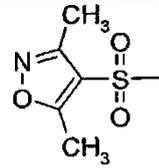
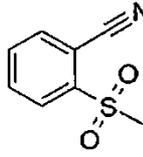
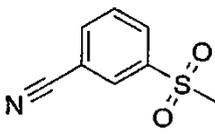
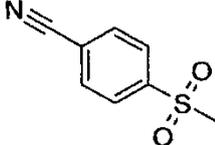
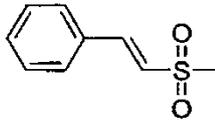
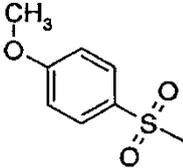
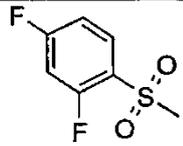
Ejemplos 218-242

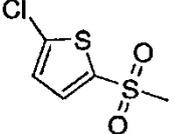
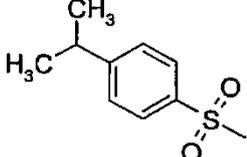
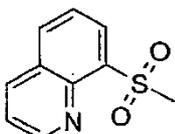
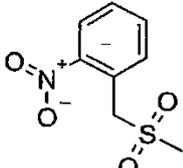
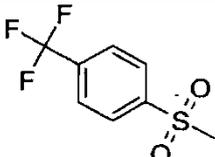
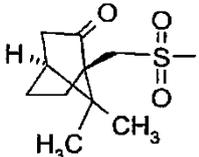
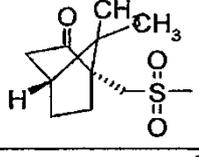
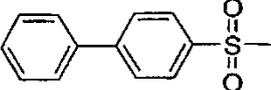
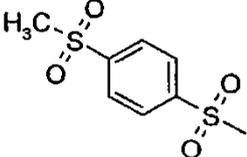
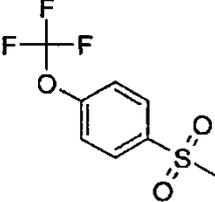
- 5 Se usó el método descrito en los Ejemplos 57-92 para tratar 8-(2-aminoetoxi)-2-etoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina con cloruros de sulfonilo. La tabla siguiente muestra la estructura preparada en cada ejemplo y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

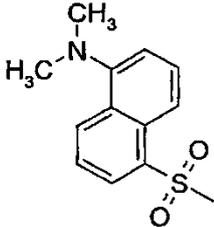
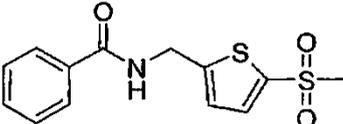
Ejemplos 218-242

10

		
Ejemplo	R	Masa Medida (M+H)
218		436,2036
219		450,2162

220	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)C</chem>	451,2139
221	 <chem>CCCS(=O)(=O)C</chem>	464,2341
222	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccccc1</chem>	484,2017
223	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(F)cc1</chem>	502,1901
224	 <chem>CC1=C(C)N=CO1S(=O)(=O)C</chem>	503,2099
225	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccccc1C#N</chem>	509,1982
226	 <chem>NS(=O)(=O)c1cccc(C#N)c1</chem>	509,1957
227	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(C#N)cc1</chem>	509,1964
228	 <chem>NS(=O)(=O)C=CC1=CC=CC=C1</chem>	510,2191
229	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(OC)cc1</chem>	514,2129
2230	 <chem>NS(=O)(=O)c1cc(F)c(F)cc1</chem>	520,1815

231		524,1172
232		526,2491
233		535,2117
234		543,2015
235		552,1878
236		558,2752
237		558,2780
238		560,2318
239		562,1780
240		568,1868

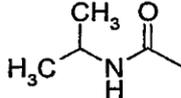
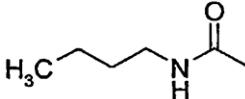
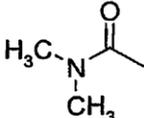
241		577,2585
242		623,2094

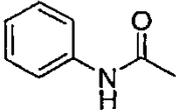
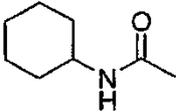
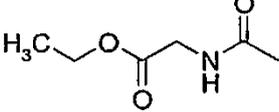
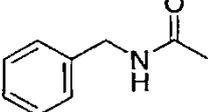
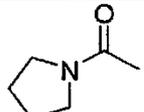
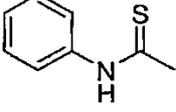
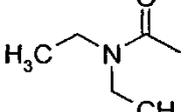
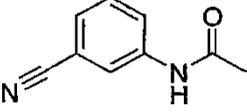
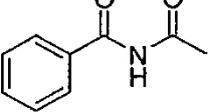
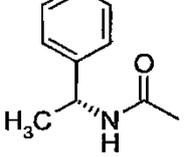
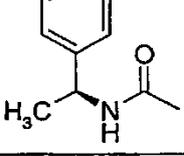
Ejemplos 243-284

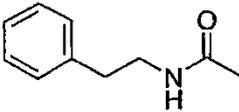
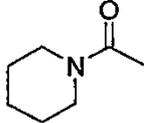
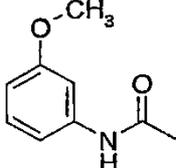
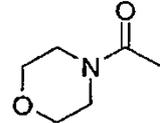
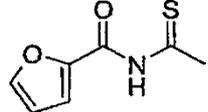
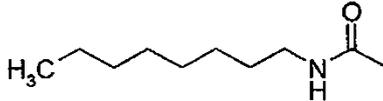
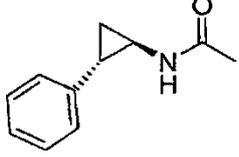
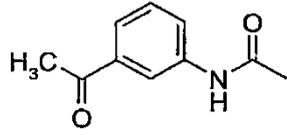
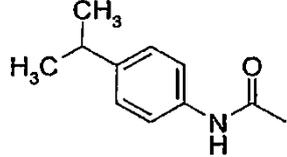
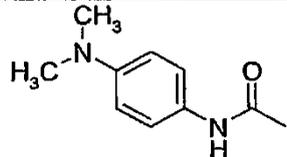
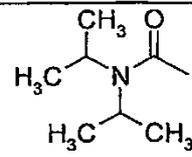
- 5 Se usó el método descrito en los Ejemplos 57-92 para tratar 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina con isocianatos o cloruros de carbamilo. La tabla siguiente muestra la estructura preparada en cada ejemplo y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

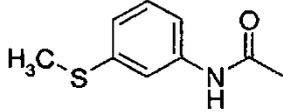
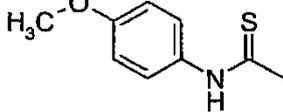
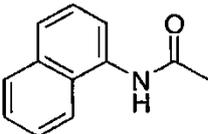
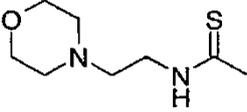
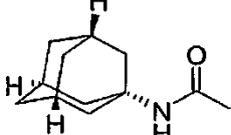
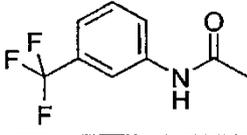
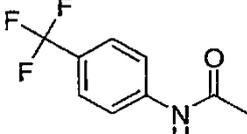
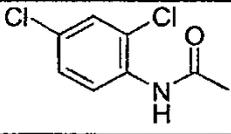
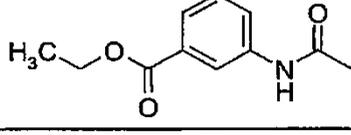
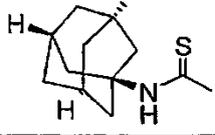
Ejemplos 243-284

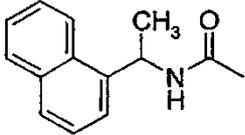
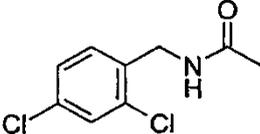
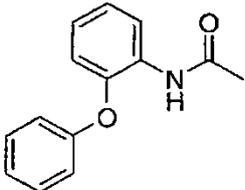
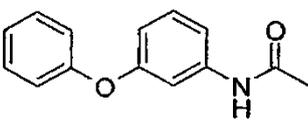
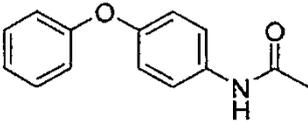
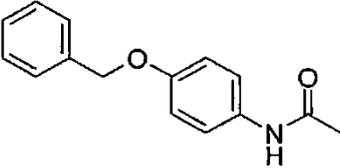
10

Ejemplo	<i>R</i>	Masa Medida (M+H)
243		441,3011
244		455,3159
245		427,2842

246		475,2837
247		481,3302
248		485,2899
249		489,2988
250		453,2988
251		491,2608
252		455,3156
253		500,2784
254		503,2751
255		503,3134
256		503,3156

257		503,3123
258		467,3150
259		505,2916
260		469,2950
261		509,2340
262		511,3764
263		515,3130
264		517,2918
265		517,3308
266		518,3246
267		483,3452

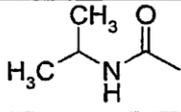
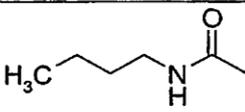
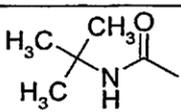
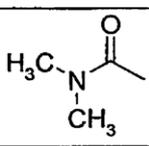
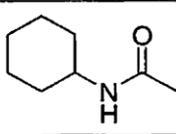
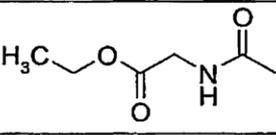
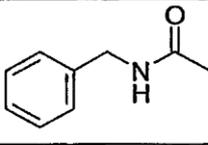
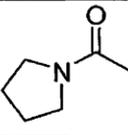
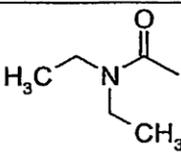
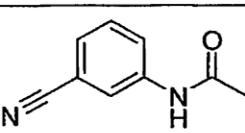
268	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(SC)cc1</chem>	521,2693
269	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(OC)cc1</chem>	521,2685
270	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2ccccc12</chem>	525,2961
271	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1C</chem>	489,2985
272	 <chem>CC(=O)NCCN1CCOCC1</chem>	528,3100
273	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CC[C@H]2[C@@H]1CC[C@H]2C</chem>	533,3608
274	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	543,2682
275	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(CF)cc1</chem>	543,2704
276	 <chem>CC(=O)Nc1cc(Cl)c(Cl)cc1</chem>	543,2021
277	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(C(=O)OCC)cc1</chem>	547,3023
278	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CC[C@H]2[C@@H]1CC[C@H]2C</chem>	549,3399

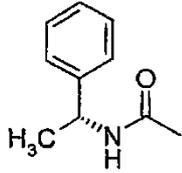
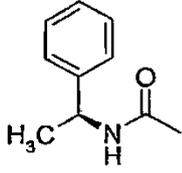
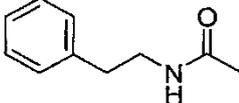
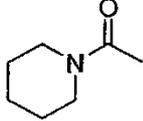
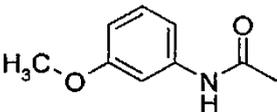
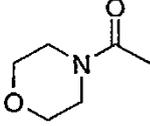
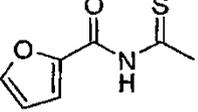
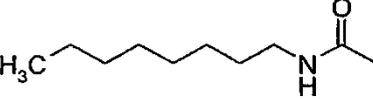
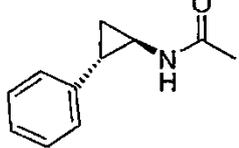
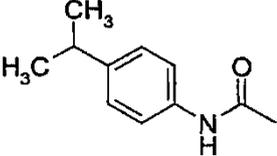
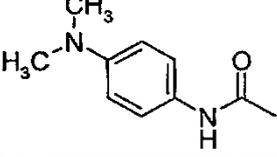
279		553,3261
280		557,2203
281		567,3111
282		567,3104
283		567,3091
284		581,3271

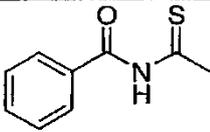
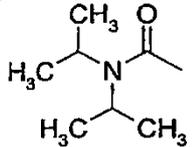
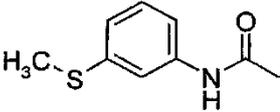
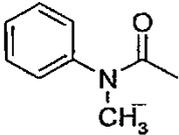
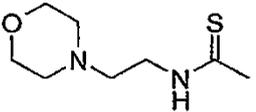
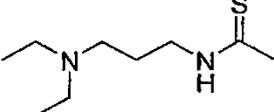
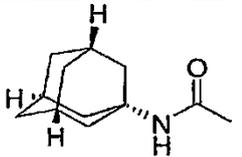
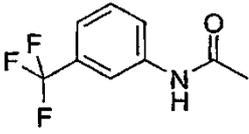
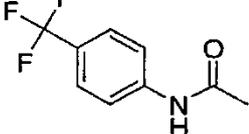
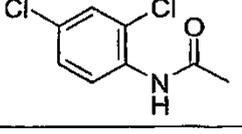
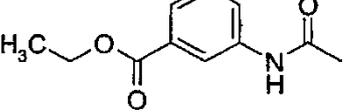
Ejemplos 285-322

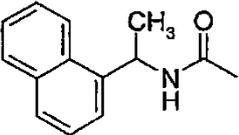
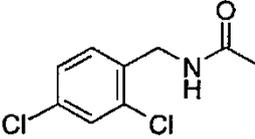
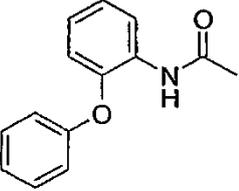
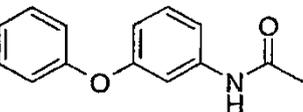
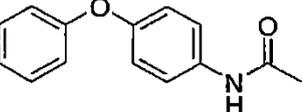
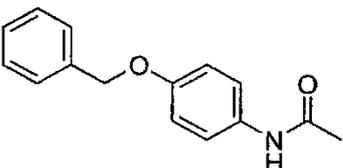
- 5 Se usó el método descrito en los Ejemplos 57-92 para tratar 1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletoxi)-2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina con isocianatos o cloruros de carbamoilo. La tabla siguiente muestra la estructura preparada en cada ejemplo y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplos 285-322

Ejemplo	R	Masa Medida (M+H)
285		495,3449
286		509,3607
287		509,3616
288		481,3298
289		535,3751
290		539,3303
291		543,3445
292		507,3424
293		509,3565
294		554,3253

295	 <chem>CC(=O)N[C@H](c1ccccc1)C</chem>	557,3626
296	 <chem>CC(=O)N[C@@H](c1ccccc1)C</chem>	557,3613
297	 <chem>CC(=O)NCCc1ccccc1</chem>	557,3580
298	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1</chem>	521,3593
299	 <chem>CC(=O)Nc1cccc(OC)c1</chem>	559,3403
300	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1</chem>	523,3367
301	 <chem>CC(=O)Nc1ccoc1</chem>	563,2794
302	 <chem>CC(=O)NCCCCCCCC</chem>	565,4229
303	 <chem>CC(=O)N[C@H](c1ccccc1)C</chem>	569,3617
304	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C(C)C</chem>	571,3754
305	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)N(C)C</chem>	572,3731

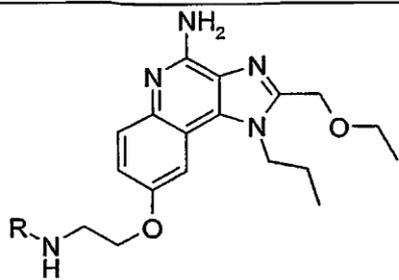
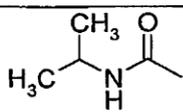
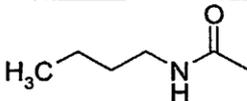
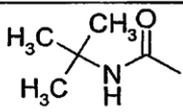
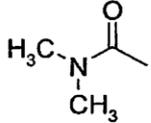
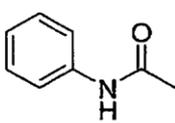
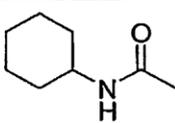
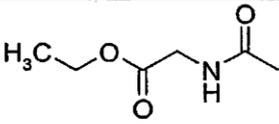
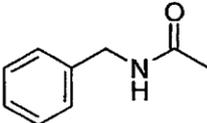
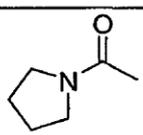
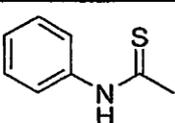
306	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1</chem>	573,3036
307	 <chem>CC(=O)N(C)C(C)C(C)C</chem>	537,3932
308	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(SC)cc1</chem>	575,3166
309	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1</chem>	543,3455
310	 <chem>CC(=O)NCCN1CCOCC1</chem>	582,3604
311	 <chem>CC(=O)NCCCCN(CC)CC</chem>	582,3961
312	 <chem>CC(=O)N[C@H]1[C@@H](C)[C@H](C)[C@@H]1C</chem>	587,4092
313	 <chem>CC(=O)Nc1cccc(c1)C(F)(F)F</chem>	597,3188
314	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>	597,3159
315	 <chem>CC(=O)Nc1cc(Cl)ccc1Cl</chem>	597,2525
316	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)OCC</chem>	601,3510

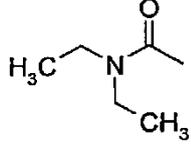
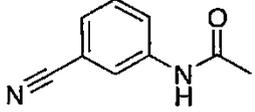
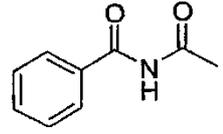
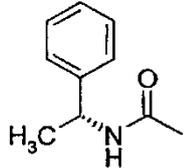
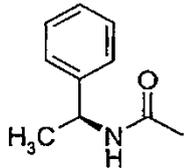
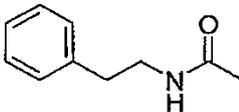
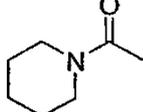
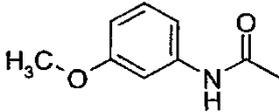
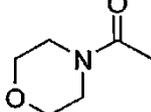
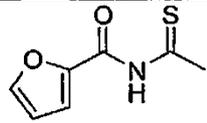
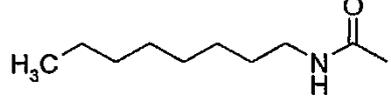
317		607,3763
318		611,2715
319		621,3568
320		621,3579
321		621,3558
322		635,3752

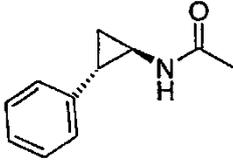
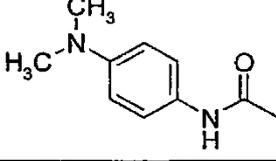
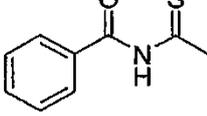
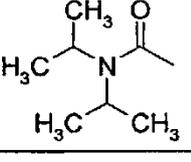
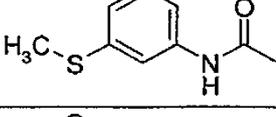
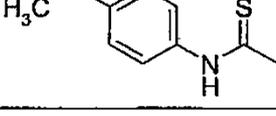
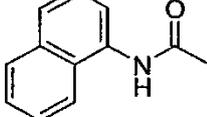
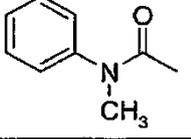
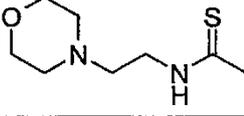
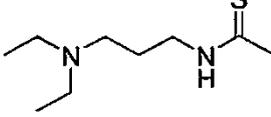
Ejemplos 323-365

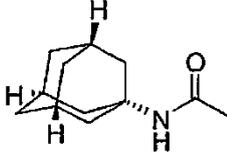
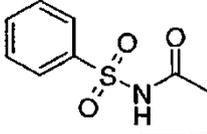
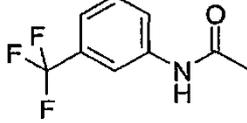
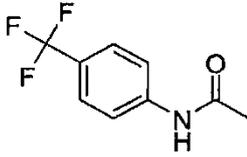
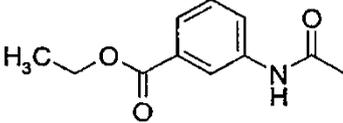
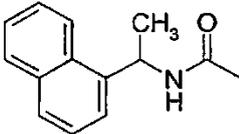
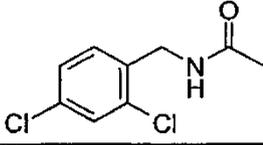
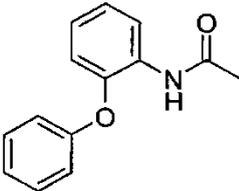
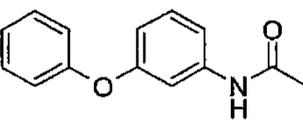
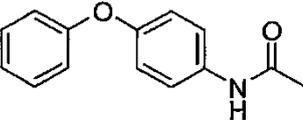
- 5 Se usó el método descrito en los Ejemplos 57-92 para tratar 8-(2-aminoetoxi)-2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina con isocianatos o cloruros de carbamoilo. La tabla siguiente muestra la estructura preparada en cada ejemplo y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

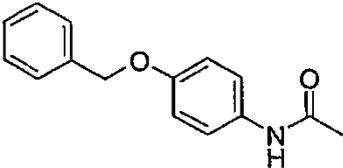
Ejemplos 323-365

		
Ejemplo	R	Masa Medida (M+H)
323		429,2625
324		443,2764
325		443,2767
326		415,2455
327		463,2470
328		469,2912
329		473,2515
330		477,2578
331		441,2581
332		479,2237

333	 <chem>CC(=O)N(C)CC</chem>	443,2777
334	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(C#N)cc1</chem>	488,2429
335	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1</chem>	491,2392
336	 <chem>CC(=O)N[C@H](C)c1ccccc1</chem>	491,2771
337	 <chem>CC(=O)N[C@@H](C)c1ccccc1</chem>	491,2736
338	 <chem>CC(=O)NCCc1ccccc1</chem>	491,2767
339	 <chem>CC(=O)N1CCCCC1</chem>	455,2770
340	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(OC)cc1</chem>	493,2577
341	 <chem>CC(=O)N1CCOCC1</chem>	457,2596
342	 <chem>CC(=O)Nc1ccoc1</chem>	497,1951
343	 <chem>CC(=O)NCCCCCCCCC</chem>	499,3385

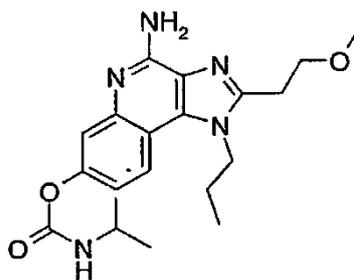
344	 <chem>CC(=O)N[C@H](C)Cc1ccccc1</chem>	503,2771
345	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)C(C)C</chem>	505,2913
346	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)N(C)C</chem>	506,2881
347	 <chem>CC(=O)N[C@@H](C)C(=O)c1ccccc1</chem>	507,2170
348	 <chem>CC(=O)N(C(C)C)C(C)C</chem>	471,3080
349	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)SC</chem>	509,2324
350	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)OC</chem>	509,2308
351	 <chem>CC(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C[C@H](c2ccccc2)C</chem>	513,2603
352	 <chem>CC(=O)N[C@H](C)Cc1ccccc1</chem>	477,2582
353	 <chem>CC(=O)NCCN1CCOCC1</chem>	516,2743
354	 <chem>CC(=O)NCCN(CC)CC</chem>	516,3096

355		521,3214
356		527,2079
357		531,2340
358		531,2343
359		535,2642
360		541,2932
361		545,1819
362		555,2700
363		555,2697
364		555,2692

365		569,2889
-----	------------------------------------------------------------------------------------	----------

Ejemplo 366

- 5 Isopropilcarbamato de 4-amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo

Parte A

- 10 Se siguieron los métodos descritos en las Partes A-I del Ejemplo 2 usando 3- benciloxianilina en lugar de 4-
 15 benciloxianilina y cloruro de metoxipropionilo en lugar de cloruro de etoxiacetilo. Se combinaron 2-(2-metoxietil)-1-
 20 propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (2,0 g, 7,0 mmoles), 4-(dimetilamino)piridina (0,085 g, 0,70 mmoles), y
 tetrahidrofurano (70 ml), y la mezcla se enfrió a 7 °C con un baño de hielo/agua. Isocianato de isopropilo (0,689 ml,
 7,01 mmoles) se añadió gota a gota a la mezcla. Transcurridos 20 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la
 reacción se agitó durante 24 horas más. El análisis mediante HPLC indicó que no se había formado producto. Se
 añadió dilaurato de di-butilestano (1 gota) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y
 después se calentó a temperatura de reflujo durante 48 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el
 residuo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con
 sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de
 sílice (eluyendo con un gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) proporcionó 1,97 g de
 isopropilcarbamato de 2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-7-ilo en forma de un sólido de color blanco.

Parte B

- 25 El isopropilcarbamato de 2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo (1,89 g, 5,10 mmoles) se disolvió en
 cloroformo (41 ml). Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (pureza del 60%, 1,60 g, 5,56 mmoles) en una porción.
 Después de 30 minutos, la solución de color dorado se diluyó con hidróxido de amonio (41 ml), y se añadió cloruro de *p*-
 30 toluenosulfonilo (0,927 g, 4,86 mmoles). La reacción se agitó durante 1,5 horas. Las capas se separaron y la fracción
 acuosa se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron, la combinación se lavó sucesivamente con
 agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo sólido se
 recristalizó en acetonitrilo para proporcionar 0,986 g de isopropilcarbamato de 4-amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-
 imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ilo en forma de un sólido granulado de color melocotón, pf 144,0-146,0 °C.

- 35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*= 7,62 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*= 2,43 Hz, 1H), 7,01
 (dd, *J*= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,48-4,43.(m, 2H), 3,81 (t, *J*= 6,7 Hz, 2H), 3,67 (sextete, *J*= 6,8 Hz, 1H),
 3,28 (s, 3H), 3,17 (t, *J*= 6,7 Hz, 2H), 1,81 (sextete, *J*= 7,4 Hz, 2H), 1,14 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H), 0,97 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H);

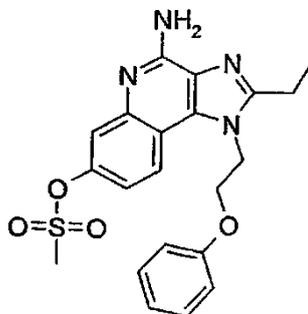
- 40 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,5, 152,1, 150,5, 149,5, 145,7, 132,2, 126,0, 120,5, 117,4, 116,0, 111,9, 70,1,
 58,1, 46,1, 42,6, 27,1, 23,0, 22,4, 10,6;

MS (ESI) *m/z* 386,2177 (386,2192 calc. para C₂₀H₂₇N₅O₃, M+H);

45 Anál. Calc. para C₂₀H₂₇N₅O₃: %C, 62,32; %H, 7,06; %N, 18,17. Encontrado: %C, 62,02; %H, 6,94; %N, 17,92.

Ejemplo 367

Metanosulfonato de 4-amino-2-etil-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-7-ilo



5

Parte A

Se combinaron 2-etil-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (1,5 g, 4,5 mmoles), cloroformo (45 ml), y trietilamina (0,697 ml, 5,00 mmoles). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,348 ml, 4,50 mmoles) gota a gota a la mezcla; se formó un precipitado floculento. La reacción se agitó durante 72 horas y después se inactivó con metanol. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol) para proporcionar 0,628 g de metanosulfonato de 2-etil-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il en forma de un sólido de color blanco.

15

Parte B

Metanosulfonato de 2-etil-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il (0,625 g, 1,52 mmoles) se disolvió en cloroformo (15 ml). Se añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (pureza del 60%, 0,437 g, 1,52 mmoles) se añadió en una porción, y la reacción se agitó durante 25 minutos. Se añadió hidróxido de amonio (25 ml). Se formó un precipitado y la reacción se agitó hasta que el precipitado se disolvió. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,290 g, 1,52 mmoles) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas más. Las capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo con diclorometano seguido por cloroformo. Las fracciones orgánicas se combinaron, la combinación se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con un gradiente de cloroformo:metanol:hidróxido de amonio) seguido por recristalización en acetonitrilo proporcionó 0,150 g de metanosulfonato de 4-amino-2-etil-1-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il en forma de un sólido de color naranja, p_f 213,0-214,5 °C.

20

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,80-6,76 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 4,98-4,94 (m, 2H), 4,42-4,39 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,04 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H);

30

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,8, 155,3, 152,6, 147,4, 145,7, 132,4, 129,5, 126,4, 122,0, 121,0, 118,2, 115,0, 114,2, 113,8, 66,4, 44,4, 37,2, 20,0, 11,7;

35

MS (ESI) m/z 427,1444 (427,1440 calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, M+H);

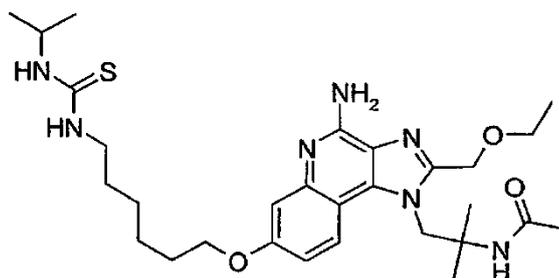
Anál. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: %C, 59,14; %H, 5,20; %N, 13,14; %S, 7,52. Encontrado: %C, 58,90; %H, 4,95; %N, 13,13; %S, 7,55.

40

Ejemplo 368

N-(2-(4-Amino-2-(etoximetil)-7-[(6-[[isopropilamino]carbonotioil] amino) hexil]oxi)-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-1-il)-1,1-dimetiletil)acetamida

45



Se añadió isotiocianato de isopropilo (255 μ l, 2,38 mmoles) a una suspensión en agitación de *N*-(2-[4-amino-7-(6-aminohexiloxi)-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil) acetamida (preparada como se ha descrito en la Parte I del Ejemplo 49, 1,02 g, 2,17 mmoles) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. La solución se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con metanol al 7,5-10% en diclorometano) seguido por recristalización en acetonitrilo. Los cristales se disolvieron en diclorometano/metanol 1:1 y la solución resultante se concentró a presión reducida para obtener un polvo de color blanco que se secó al vacío a 60 °C para dar 0,43 g de *N*-(2-[4-amino-2-(etoximetil)-7-[(6-[(isopropilamino)carbonioil] amino)hexil]oxi]-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)acetamida en forma de un polvo de color blanco, *pf* 110-120 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,11 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,22 (br s, 1H), 4,04 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H), 3,51 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,19 (s, 6H), 1,12-1,07 (m, 11 H);

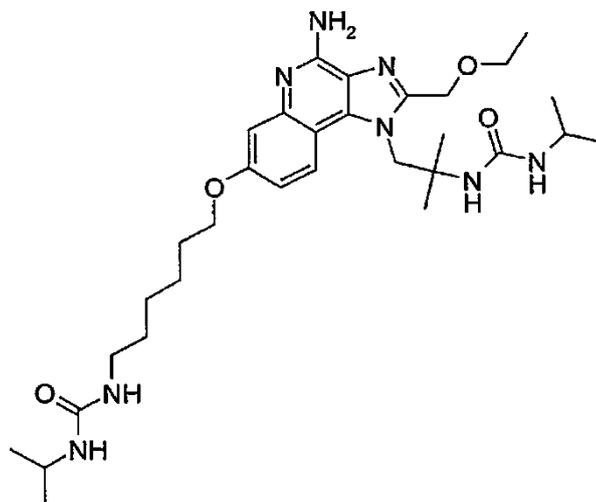
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 181,3, 170,3, 157,9, 152,6, 149,8, 147,6, 135,0, 125,3, 122,6, 111,4, 109,6, 108,4, 67,6, 65,7, 64,6, 55,0, 51,1, 45,1, 43,6, 29,1, 29,0, 26,6, 25,9, 25,7, 24,0, 22,7, 15,3;

MS (APCI) *m/z* 572 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₉H₄₅N₇O₃S•0,40 H₂O: C, 60,16; H, 7,97; N, 16,93; S, 5,54. Encontrado: C, 60,16; H, 8,08; N, 16,84; S, 5,54.

Ejemplo 369

N-(2-[4-Amino-2-(etoximetil)-7-[(6-[(isopropilamino)carbonil]amino)hexil]oxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)- *N*-isopropilurea



Parte A

Se añadió isocianato de isopropilo (2,05 ml, 20,9 mmoles) a una suspensión en agitación de (2-amino-2-metilpropil)(7-benciloxi-3-nitroquinolin-4-il)amina (preparada como se ha descrito en la Parte A del Ejemplo 45, 6,95 g, 19,0 mmoles) en diclorometano (200 ml) a 0 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 8,49 g de *N*-(2-[[7-(benciloxi)-3-nitroquinolin-4-il] amino]-1,1-dimetiletil)- *N*-isopropilurea.

Parte B

Una mezcla de *N*-(2-[[7-(benciloxi)-3-nitroquinolin-4-il] amino]-1,1-dimetiletil)- *N*-isopropilurea (4,24 g, 9,39 mmoles) y platino al 5% sobre carbono (1,0 g) en acetonitrilo (700 ml) se hidrogenó al 2,1 x 10⁵ Pa (30 psi) durante la noche en un equipo Parr. La mezcla se filtró a través del agente de filtración CELITE, que se enjuagó sucesivamente con acetonitrilo y diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3,67 g de *N*-(2-[[3-amino -7-(benciloxi)quinolin-4-il] amino]-1,1-dimetiletil)-*N*-isopropilurea en forma de una espuma de color amarillo pálido que se usó sin purificación.

Parte C

El material de la Parte B se combinó con *N*-(2-([3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-il]amino)-1,1-dimetiletil)-*N*-isopropilurea de otro experimento, se suspendió en tolueno, y se concentró a presión reducida. La *N*-(2-([3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-il] amino)-1,1-dimetiletil)-*N*-isopropilurea (4,57 g, 10,8 mmoles) se convirtió en *N*-(2-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)-*N*-isopropilurea usando el método descrito en la Parte D del Ejemplo 45. El producto bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución con metanol al 6% en diclorometano) para obtener 3,81 g de *N*-(2-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil) -*N*-isopropilurea en forma de un sólido de color crema.

Parte D

Una mezcla de *N*-(2-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)-*N*-isopropilurea (3,82 g, 7,80 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (0,92 g) en etanol (100 ml) se hidrogenó a $3,5 \times 10^5$ Pa (50 psi) durante la noche en un equipo Parr. La mezcla se filtró a través del agente de filtración CELITE y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 3,17 g de *N*-(2-[2-(etoximetil)-7-hidroxi-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil) -*N*-isopropilurea en forma de un sólido de color amarillo.

Parte E

Siguiendo el método descrito en la Parte L del Ejemplo 2, *N*-(2-[2-(etoximetil)- 7-hidroxi-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil) -*N*-isopropilurea (3,12 g, 7,80 mmoles) se trató con 6-yodohexilcarbamato de *tert*-butilo (2,81 g, 8,58 mmoles) para obtener 4,31 g de 6-([2-(etoximetil)-1-(2-([isopropilamino]carbonil]amino)-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo. El material se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte F

Se usó una modificación del método descrito en la Parte M del Ejemplo 2 para convertir 6-([2-(etoximetil)-1-(2-([isopropilamino]carbonil]amino)-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo (4,31 g, 7,20 mmoles) en 6-([2-(etoximetil)-1-(2-([isopropilamino]carbonil] amino)-2-metilpropil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi) hexilcarbamato de *tert*-butilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte G

El material de la Parte F se convirtió en 4,20 g de *tert*-butil 6-([4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-([isopropilamino]carbonil] amino)-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)hexilcarbamato usando el método descrito en la Parte I del Ejemplo 45.

Parte H

Una solución de 6-([4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-([isopropilamino]carbonil]amino)-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7- il]oxi)hexilcarbamato de *tert*-butilo (4,20 g, 6,84 mmoles) en 3 M HCl en etanol (50 ml, 150 mmoles) se calentó a temperatura de reflujo durante cinco minutos, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color naranja se disolvió en agua y la solución se lavó con diclorometano (2 x). La capa acuosa se trató con hidróxido de amonio hasta que se alcanzó un pH básico, después se extrajo con diclorometano (3 x). La combinación de capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar 2,98 g de *N*-(2-[4-amino-7-[(6-aminohexil)oxi]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)-*N*-isopropilurea en forma de un sólido de color naranja oscuro.

Parte I

Se añadió isocianato de isopropilo (190 μ l 1,93 mmoles) a una solución en agitación de *N*-(2-[4-amino-7-[(6-aminohexil)oxi]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1- dimetiletil)-*N*-isopropilurea (0,90 g, 1,75 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Se formó un precipitado, y la mezcla se agitó durante el fin de semana. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con metanol al 8-10% en diclorometano) para proporcionar un sólido que se secó al vacío a 60 °C para dar 0,34 g de *N*-(2-[4-amino-2-(etoximetil)-7-[(6-([isopropilamino]carbonil]amino)hexil)oxi]-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil)-*N*-isopropilurea en forma de un sólido de color castaño, *mp* 205-209 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,70-5,65 (m, 3H), 5,57 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,70 (br s, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,51 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 8H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,07-0,99 (m, 16H);

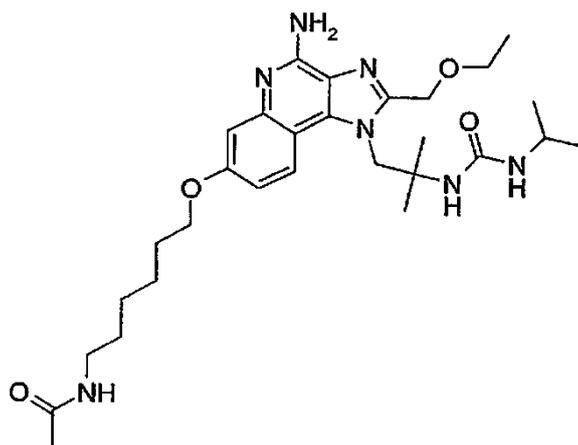
¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,9, 157,8, 157,2, 152,5, 150,2, 147,3, 135,0, 125,3, 122,6, 111,5, 109,6, 108,2, 67,6, 65,6, 64,4, 54,2, 52,0, 41,1, 40,9, 39,4, 30,4, 29,1, 26,6, 26,4, 25,7, 23,6, 15,3;

MS (APCI) m/z 598 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₃₁H₅₀N₈O₄•1,00 H₂O: C, 60,37; H, 8,50; N, 18,17. Encontrado: C, 60,65; H, 8,66; N, 18,20.

Ejemplo 370

N-(6-[[4-Amino-2-(etoximetil)-1-(2-[[[(isopropilamino)carbonil] amino]-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]hexil)acetamida



Se añadió cloruro de acetilo (180 μ l, 2,53 mmoles) a una solución en agitación de *N*-[2-[4-amino-7-[(6-aminohexil)oxi]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil]-*N'*-isopropilurea (preparado como se ha descrito en las Partes A-H del Ejemplo 369, 1,18 g, 2,30 mmoles) y trietilamina (0,64 ml, 4,60 mmoles) en diclorometano (100 ml) a 0 °C. Después de aproximadamente 20 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se transfirió a un embudo de decantación, y se lavó con agua (2 X). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución con metanol al 10% en diclorometano) para dar 0,34 g de *N*-(6-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-[[[(isopropilamino)carbonil] amino]-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]hexil)acetamida en forma de un sólido de color castaño, pf 90-110 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,70-5,65 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,73 (br s, 2H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,42 (m, 10H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,07-1,04 (m, 8H);

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169,2, 158,0, 157,3, 152,5, 150,3, 147,4, 135,1, 125,4, 122,6, 111,6, 109,8, 108,7, 67,8, 65,7, 64,5, 54,3, 52,2, 41,0, 38,9, 29,5, 29,0, 26,6, 26,5, 25,7, 23,6, 23,0, 15,3;

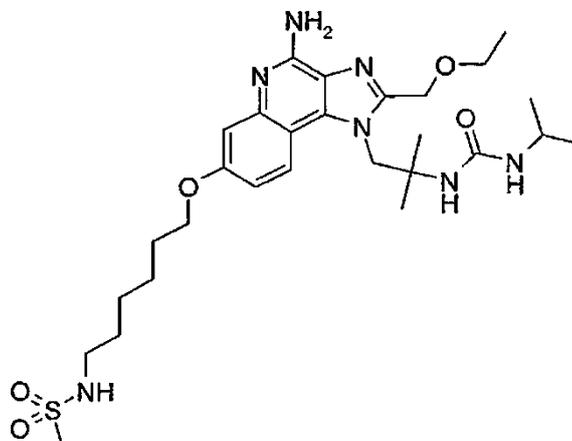
MS (APCI+) m/z 556 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₉H₄₅N₇O₄•0,50 H₂O: C, 61,68; H, 8,21; N, 17,36. Encontrado: C, 61,81; H, 8,43; N, 17,22.

Ejemplo 371

N-(6-([4-Amino-2-(etoximetil)-1-(2-((isopropilamino)carbonil) amino)-2-metilpropil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il]oxi)hexil)metanosulfonamida

5



Se añadió anhídrido metanosulfónico (0,34 g, 1,93 mmoles) a una solución en agitación de *N*-{2-[4-amino-7-[(6-aminohexil)oxi]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-1,1-dimetiletil}-*N*-isopropilurea (preparado como se ha descrito en las Partes A-H del Ejemplo 369, 10,9 g, 1,75 mmoles) y trietilamina (0,35 ml, 3,5 mmoles) en diclorometano (50 ml) a 0 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió más cantidad de anhídrido metanosulfónico (0,13 g). Después de 30 minutos, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de dos horas, la solución se transfirió a un embudo de decantación. y se lavó con agua (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución con metanol al 10% en diclorometano) seguida de purificación mediante cromatografía en un sistema HPFC HORIZON (un producto para purificación ultrarrápida de alto rendimiento automatizado modular disponible de Biotage, Inc, Charlottesville, Virginia, EE. UU.) (gel de sílice, elución en gradiente de 0-40% de CMA en cloroformo en donde CMA es una solución cloroformo/metanol/hidróxido de amonio concentrado 80:18:2) para dar 0,31 g de *N*-(6-([4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-((isopropilamino)carbonil)amino)-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)hexil)metanosulfonamida en forma de un sólido de color crema, pf 190-194 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,02 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,94 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J*= 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,66 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,72 (br s, 2H), 4,04 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,51 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 12H), 1,21 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,05 (d, *J*= 6,5 Hz, 6H);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,8, 157,2, 152,6, 150,1, 147,6, 134,9, 125,3, 122,6, 111,4, 109,7, 108,4, 67,5, 65,6, 64,4, 54,2, 51,9, 42,8, 40,9, 29,7, 29,0, 26,4, 26,3, 25,6, 23,6, 15,3;

30

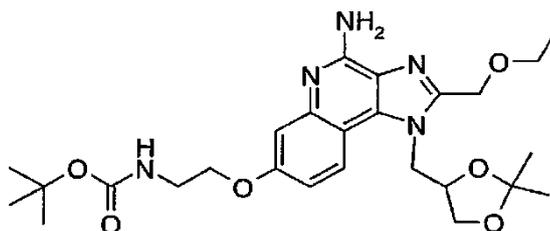
MS (APCI) *m/z* 592 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₈H₄₅N₇O₅S•0,12 H₂O: C, 56,57; H, 7,68; N, 16,49. Encontrado: C, 56,25; H, 8,09; N, 16,37.

Ejemplo 372

2-([4-Amino-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi) etilcarbamato de *tert*-butilo

40



Parte A

Se añadieron trietilamina (31,88 ml, 228,77 mmoles) seguido por 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanamina (20,0 g, 152,51 mmoles) a una solución de 7-benciloxi-4-cloro-3-nitroquinolina (48,00 g, 152,51 mmoles) en diclorometano (400 ml), que después se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción en bruto se concentró a presión reducida y el sólido resultante se trató con agua. La mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó, se suspendió en dietil éter (400 ml), se sometió a sonicación, y el material precipitado resultante se recogió mediante filtración. El producto se secó al vacío a 40 °C durante 12 horas para obtener 60,1 g de (7-benciloxi-3-nitro-quinolin-4-il)[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]amina en forma de un sólido de color amarillo, *mp* 154-155 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,74-9,62 (br m, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,51-7,31 (m, 6H), 7,15(dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 8,5, 5,9 Hz, 1H), 1,54(s, 3H), 1,40(s, 3H);

MS (APCI) *m/z* 410,1 (M+H)⁺.

Parte B

Una solución de ditionato de sodio (pureza del 85%, 135,07 g, 659,42 mmoles) y se añadió carbonato de potasio (101,27 g, 732,73 mmoles) en agua (450 ml) gota a gota a una mezcla agitada mecánicamente de dibromuro de etilviológeno (1,1 g, 2,93 mmoles) y (7-benciloxi-3-nitro-quinolin-4-il)[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]amina (60,0 g, 146,54 mmoles) en diclorometano (500 ml) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se diluyó con agua (600 ml) y se agitó durante 10 minutos más. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (400 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con agua (800 ml) y salmuera (800 ml), se secó con sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para obtener 55,60 g de 7-benciloxi-*N*⁴-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]quinolina-3,4-diamina en forma de una espuma de color marrón.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,51-7,28 (m, 6H), 7,18 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,35 (br s, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,02 (dd, *J* = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 3,81 (br s, 2H), 3,68 (dd, *J* = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,37 (s, 3H);

MS (APCI) *m/z* 380,0 (M+H)⁺.

Parte C

Se añadió trietilamina (25,53 ml, 183,17 mmoles) a una solución de 7-benciloxi-*N*⁴-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]quinolina-3,4-diamina (55,60 g, 146,54 mmoles) en diclorometano (500 ml) a 0 °C. Siguió la adición gota a gota de cloruro de etoxiacetilo (22,45 g, 183,17 mmoles) a la reacción, y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se añadió a una mezcla de trietilamina (61,3 ml, 440 mmoles) en etanol (350 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml), se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml) y se secó con sulfato de sodio. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con CMA al 5% en cloroformo) y se concentró a presión reducida para dar 42,5 g de material en forma de un sólido de color marrón. El material se recrystalizó en dietil éter para dar 37,5 g de 7-benciloxi-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido cristalino de color blanco, *mp* 110-111 °C.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,55-7,31 (m, 6H), 5,25(s, 2H), 5,00 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 3H), 4,72 -4,60 (m, 1H), 4,18 (dd, *J* = 8,6, 6,2 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 3,63 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), L25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157,8, 150,9, 146,9, 145,7, 136,5, 135,4, 134,9, 128,7, 128,2, 127,7, 121,2, 118,9, 112,4, 111,5, 110,3, 74,7, 70,2, 66,8, 66,4, 65,5, 48,4, 26,6, 25,1, 15,0;

MS (APCI+) *m/z* 448,1 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₆H₂₉N₃O₄: C, 69,78; H, 6,53; N, 9,39. Encontrado: C, 69,82; H, 6,74; N, 9,34.

Parte D

Se añadió hidróxido de paladio (catalizador de Pearlman) (paladio al 20% sobre carbono, 2,2 g) a una solución de 7-benciloxi-1-[(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)metil]-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (22,2 g, 49,6 mmoles) en acetonitrilo (400 ml) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 2,1 x 10⁵ Pa (30 psi) durante 24 horas en un equipo Parr. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con cloroformo/metanol 1:1 (1 l) y después se filtró a través de una capa del agente de filtración CELITE. El filtrado se concentró a presión reducida y se trituró con acetonitrilo. El material cristalino

resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó para obtener 16,55 g de 1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de un polvo de color blanco, *pf* 239-240 °C.

MS (APCI+) *m/z* 358,1 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₁₉H₂₃N₃O₄: C, 63,85; H, 6,49; N, 11,76. Encontrado: C, 63,88; H, 6,78; N, 11,75.

Parte E

Usando una modificación del procedimiento descrito en la Parte L del Ejemplo 2, 1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (8,50 g, 23,8 mmoles) se trató con 2-yodoetilcarbamato de *tert*-butilo (7,10 g, 26,2 mmoles) y carbonato de cesio (11,62 g, 35,67 mmoles) en DMF (120 ml). Durante la elaboración, una vez que la mezcla de reacción se hubo concentrado a presión reducida, el residuo se trató con agua (75 ml) y se agitó durante 30 minutos. Un precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con dietil éter para dar 8,7 g de 2-[[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *tert*butilo en forma de un sólido de color crema, *pf* 152-153 °C.

MS (ESI) *m/z* 501,3 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₆H₃₆N₄O₆: C, 62,38; H, 7,25; N, 11,19. Encontrado: C, 62,33; H, 7,45; N, 11,08.

Parte F

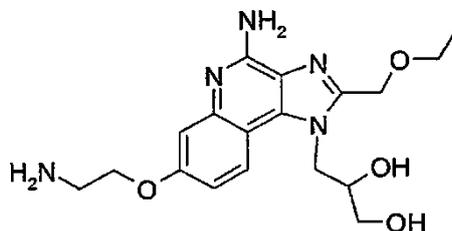
Se añadió mCPBA (pureza del 75%, 7,6 g, 34 mmoles) a una solución en agitación de 2-[[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *tert*-butilo (8,5 g, 17 mmoles) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, después se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio al 4% (2 x 75 ml), salmuera (100 ml), y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y se añadió hidróxido de amonio concentrado (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (4,04 g, 21,2 mmoles) en porciones. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con una solución de carbonato de sodio 2 M (2 x 150 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (100 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido se trituroó con dietil éter y se aisló mediante filtración para dar 3,55 g de 2-[[4-amino-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un polvo de color blanco, *pf* 82-84 °C.

MS (APCI+) *m/z* 516,3 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₆H₃₇N₅O₆: C, 60,57; H, 7,23; N, 13,58. Encontrado: C, 60,28; H, 7,55; N, 13,45.

Ejemplo 373

Diclorhidrato de 3-[4-Amino-7-(2-aminoetoxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]propano-1,2-diol



Una suspensión del 2-[[4-amino-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *tert*-butilo (preparado en el Ejemplo 372, 1,5 g, 2,9 mmoles) en etanol (20 ml) y HCl 4,3 M en etanol (2,70 ml, 17,5 mmoles) se calentaron a temperatura de reflujo durante la noche. La temperatura de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y un sólido de color blanco se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó al vacío a 60 °C para dar 0,85 g de diclorhidrato de 7-(2-aminoetoxi)-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, *pf* 221-223 °C.

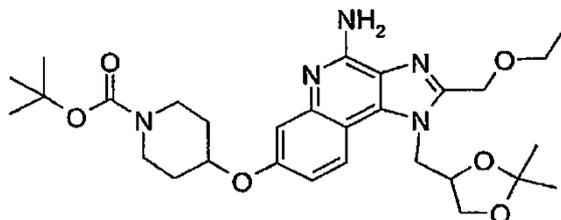
MS (APCI+) *m/z* 376,1 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₆H₃₇N₅O₆•2,2HCl•0,5H₂O: C, 46,17; H, 6,09; N, 14,95. Encontrado: C, 46,48; H, 6,13; N, 14,97.

Ejemplo 374

4-[[4-Amino-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5



Una solución de diazodicarboxilato de diisopropilo (0,710 g, 3,50 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (preparado como se ha descrito en las Partes A-D del Ejemplo 372, 1,00 g, 2,80 mmoles), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 3,50 mmoles), y trifetilfosfina (0,920 g, 3,50 mmoles) en tetrahidrofurano (35 ml) a 0 °C. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, elución en gradiente con CMA al 0-50% CMA en cloroformo) para proporcionar 1,16 g de 4-[[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color blanco.

15

MS (ESI) m/z 541,4 (M+H)⁺.

Parte B

20

Usando el método descrito en la Parte F del Ejemplo 372, el 4-[[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (12,66 g, 23,42 mmoles) se convirtió en el 7,04 g de *terc*-butil 4-[[4-amino-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, que se aisló en forma de un sólido de color blanco, pf 158-159 °C.

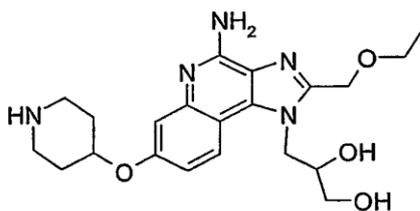
25

MS (ESI) m/z 556,6 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₉H₄₁N₅O₆: C, 62,68; H, 7,44; N, 12,60. Encontrado: C, 62,29; H, 7,40; N, 12,37.

Ejemplo 375

Diclorhidrato de 3-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]propano-1,2-diol



35

Usando el método descrito en el Ejemplo 373, el 4-[[4-amino-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,00 g, 12,6 mmoles) se convirtió en 5,22 g de diclorhidrato de 3-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]propano-1,2-diol, que se aisló en forma de un polvo de color castaño, pf 278-280 °C.

40

MS (ESI) m/z 416,2 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₁H₂₉N₅O₄•2HCl: C, 51,64; H, 6,40; N, 14,34; Cl, 14,52. Encontrado: C, 51,48; H, 6,38; N, 14,13; Cl, 14,49.

45

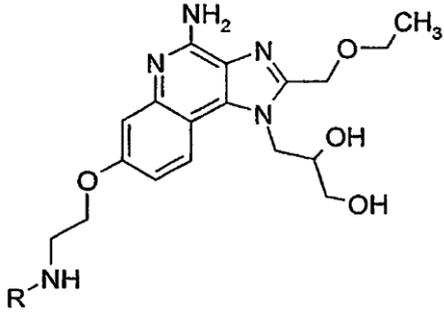
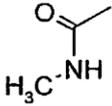
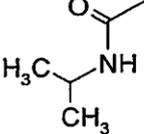
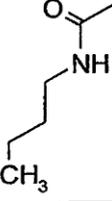
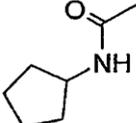
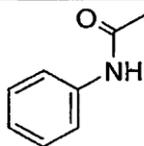
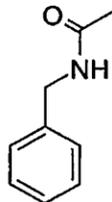
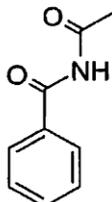
Ejemplos 376-386

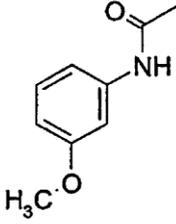
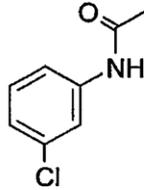
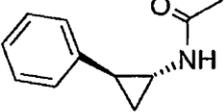
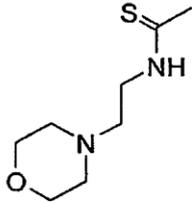
Un reactivo (0,10 mmoles, 1,1 equivalentes) de la tabla siguiente se añadió a un tubo de ensayo que contenía una solución de diclorhidrato de 3-[4-amino-7-(2-aminoetoxi)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]propano-1,2-diol (43 mg, 0,09 mmoles, preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 373) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,051 ml,

50

0,29 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml). Los tubos de ensayo se taparon y se agitaron durante 8 horas a temperatura ambiente y después se añadieron dos gotas de agua a cada tubo de ensayo. El disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa (HPLC prep) usando un sistema de purificación automatizado Waters Fraction Lynx. Las fracciones de HPLC prep se analizaron con un equipo Waters LC-TOF-MS, y las fracciones adecuadas se evaporaron mediante centrifugación para proporcionar la sal de trifluoroacetato del compuesto deseado. Se llevó a cabo cromatografía líquida preparativa en fase invertida con elución mediante gradiente no lineal con 5-95% de B en donde A es ácido trifluoroacético al 0,05% en agua y B es ácido trifluoroacético al 0,05% en acetonitrilo. Las fracciones se recogieron mediante control por selección de masa. La tabla siguiente muestra el reactivo añadido a cada tubo, la estructura del compuesto resultante y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

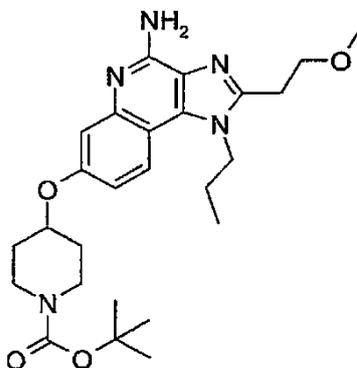
Ejemplos 376-386

			
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
376	Isocianato de metilo		433,2225
377	Isocianato de isopropilo		461,2533
378	Isocianato de <i>n</i> -butilo		475,2686
379	Isocianato de ciclopentilo		487,2704
380	Isocianato de fenilo		495,2371
381	Isocianato de bencilo		509,2525
382	Isocianato de bencilo		523,2297

383	Isocianato de 3-metoxifenilo		525,2471
384	Isocianato de 3-clorofenilo		529,1983
385	Isocianato de <i>trans</i> -2-fenilciclopropilo		535,2686
386	Isotiocianato de 2-morfolinoetilo		548,2625

Ejemplo 387

- 5 4-[[4-Amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7- il] oxi] piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Parte A

- 10 Se utilizó una modificación de los métodos descritos en las Partes A-H del Ejemplo 2 para preparar 2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol, respectivamente con 3- benciloxianilina y cloruro de 3-metoxipropanoilo usado en
 15 lugar de 4-benciloxianilina y cloruro de etoxiacetilo. Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (6,28 ml, 31,9 mmoles) en tetrahidrofurano (25,5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 2-(2- metoxietil)-1-propil-1*H*-
 imidazo[4,5-*c*] quinolin-7-ol (7,28 g, 25,5 mmoles), trifenilfosfina (8,36 g, 31,9 mmoles), y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *t*-butilo (6,42 g, 31,9 mmoles) en tetrahidrofurano (191 ml) a 5 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 días, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con metanol al 1,5-4% en diclorometano) para dar 9,77 g de 4-[[2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido amorfo de color gris.

Parte B

Una solución en agitación de 4-[[2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,77 g, 20,8 mmoles) en cloroformo (175 ml) a temperatura ambiente se trató con mCPBA (pureza del 55%, 6,54 g,

20,8 mmoles). Después de 45 minutos, se añadió una solución concentrada de hidróxido de amonio (175 ml), seguido por cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,97 g, 20,8 mmoles). La mezcla se agitó durante 62 horas, después las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con CMA al 1,5-12,5% en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo para dar 6,3 g de 4-[[4-amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de cristales de color castaño, *pf* 173-175 °C.

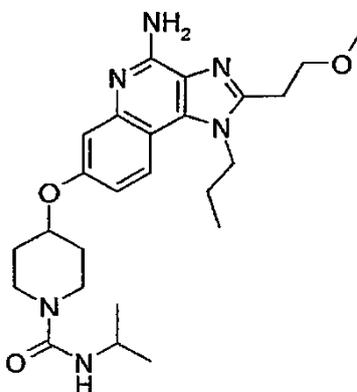
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,12 (m, 4H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

MS (ESI) *m/z* 484,2923 (484,2924 calc. para C₂₆H₃₇N₅O₄, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₆H₃₇N₅O₄•0,75H₂O: C, 62,82; H, 7,81; N, 14,09. Encontrado: C, 62,48; H, 8,16; N, 14,01.

Ejemplo 388

4-[[4-Amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il]oxi]-*N*-isopropilpiperidina-1-carboxamida



Parte A

4-[[4-Amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 387, 2,11 g, 4,36 mmoles) se trató con ácido clorhídrico concentrado (3 ml). Tras un intenso desprendimiento de burbujas, se formó una solución. La disolución se diluyó con etanol (50 ml) y se evaporó (3 x). El aceite resultante se disolvió en salmuera (15 ml) y agua (5 ml) y se basificó con una disolución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (aproximadamente 1,5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 X). Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,7 g de 2-(2-metoxietil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ilamina en forma de un sólido de color blanco.

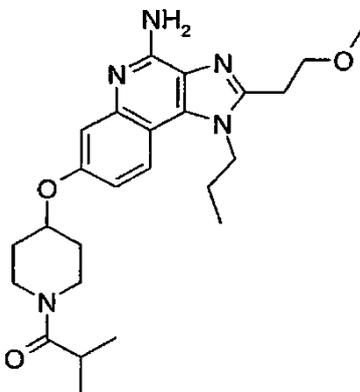
Parte B

Se añadió isocianato de isopropilo (0,256 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a una mezcla en agitación de 2-(2-metoxietil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ilamina (1,00 g, 2,61 mmoles) en cloroformo a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con CMA al 4-12% en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo para dar 0,530 g de 4-[[4-amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]-*N*-isopropilpiperidina-1-carboxamida en forma de cristales de color blanco, *pf* 176-179 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 6,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,80 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,77-3,66 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,17-3,04 (m, 4H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

MS (ESI) *m/z* 469,2912 (469,2927 calc. para C₂₅H₃₆N₆O₃, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₅H₃₆N₆O₃: C, 64,08; H, 7,74; N, 17,93. Encontrado: C, 63,73; H, 7,73; N, 17,76.

Ejemplo 3897-[(1-Isobutirilpiperidin-4-il)oxi]-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

5

Se añadió cloruro de isobutirilo (0,273 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a una solución en agitación de 2-(2-metoxietil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin 4-ilamina (preparada como se ha descrito en la Parte A del Ejemplo 388, 1,00 g, 2,61 mmoles) en cloroformo a 0 °C. Después de 2 horas, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (15 ml) y agua (10 ml) y se dejó la mezcla en agitación durante 16 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La recristalización en acetonitrilo dio como resultado 1,00 g de 7-[(1-isobutirilpiperidin-4-il)oxi]-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido floculento de color blanco, *pf* 165-166 °C.

10

15

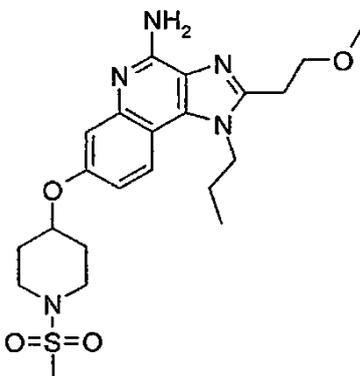
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,80 (t, *J*= 6,8 Hz, 2H), 3,47-3,34 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,15 (t, *J*= 6,8 Hz, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,69-1,46 (m, 2H), 1,00 (d, *J*= 6,7 Hz, 6H), 0,96 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H);

20

MS (ESI) *m/z* 454,2810 (454,2818 calc. para C₂₅H₃₅N₅O₃, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₅H₃₃N₅O₃: C, 66,20; H, 7,78; N, 15,44. Encontrado: C, 65,95; H, 8,09; N, 15,43.

25

Ejemplo 3902-(2-Metoxietil)-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina

30

Usando el método descrito en el Ejemplo 389, 2-(2-metoxietil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ilamina (1,00 g, 2,61 mmoles) se convirtió en 2-(2-metoxietil)-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina, usando cloruro de metanosulfonilo (0,202 ml, 2,61 mmoles) en lugar de cloruro de isobutirilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con un gradiente en etapas de CMA en cloroformo (CMA 4-12% aumentando en un 2% de CMA cada 500 ml) seguido por trituración con acetonitrilo para dar 1,1 g de 2-(2-metoxietil)-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, *pf* 224-225,5 °C.

35

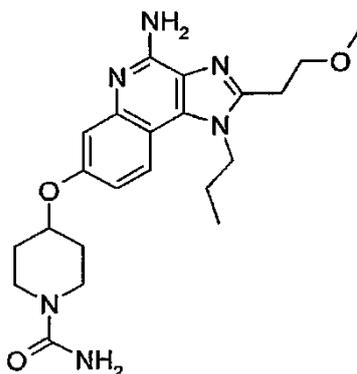
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, $J= 9,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J= 2,6$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J= 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 3,81 (t, $J= 6,7$ Hz, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 4H), 0,97 (t, $J= 7,4$ Hz, 3H);

5 MS (ESI) m/z 462,2184 (462,2175 calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, $\text{M}+\text{H}^+$);

Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}\cdot 0,10\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 56,47; H, 6,69; N, 14,90; S, 6,82. Encontrado: C, 56,36; H, 6,93; N, 14,80; S, 6,96.

10 Ejemplo 391

4-[[4-Amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxamida



15 Se añadió trimetilsililsocianato (0,225 ml, 1,67 mmoles) gota a gota a una suspensión de 2-(2-metoxietil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-ilamina (preparada como se ha descrito en la Parte A del Ejemplo 388, 0,640 g, 1,67 mmoles) en cloroforno (16 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y se añadió agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 2 horas, se diluyó con 200 ml de etanol, y después se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 100 ml. Se añadieron 20 100 ml más de etanol, y la solución se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco que se recristalizó en etanol para proporcionar 0,625 g de 4-[[4-amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxamida en forma de cristales granulares de color crema, pf 207-208,5 °C.

25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, $J= 9,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J= 2,5$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J= 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 2H), 3,80 (t, $J= 6,7$ Hz, 2H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,17-3,04 (m, 4H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 2H), 0,96 (t, $J= 7,3$ Hz, 3H);

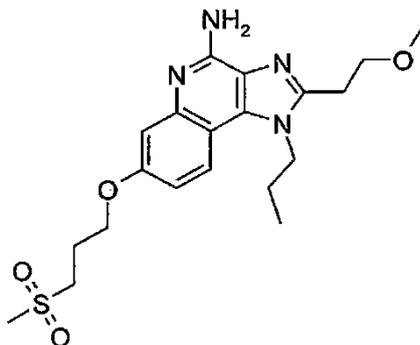
30 RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158,0, 155,5, 151,9, 149,8, 146,5, 132,6, 125,1, 121,1, 112,5, 109,9, 109,0, 72,2, 70,2, 58,1, 46,1, 40,9, 30,6, 27,1, 23,0, 10,6;

MS (ESI) m/z 427,2443 (427,2458 calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$, $\text{M}+\text{H}^+$);

Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\cdot 0,50\text{H}_2\text{O}$: C, 60,67; H, 7,17; N, 19,30. Encontrado: C, 61,03; H, 7,60; N, 19,61.

35 Ejemplo 392

2-(2-Metoxietil)-7-[3-(metilsulfonyl)propoxi]-1-propil-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amina



40

Parte A

Se utilizó una modificación de los métodos descritos en las Partes A-H del Ejemplo 2 para preparar 2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol, con 3-benciloxianilina y cloruro de 3-metoxipropanoilo usados respectivamente en lugar de 4-benciloxianilina y cloruro de etoxiacetilo. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,07 ml, 10,5 mmoles) gota a gota a una suspensión de 2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (2,00 g, 7,01 mmoles), trifenilfosfina (2,75 g, 10,5 mmoles), y 3-(metiltio)propan-1-ol (1,08 ml, 10,5 mmoles) en tetrahidrofurano (70 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 30 minutos a 0 °C, después a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se trató con ácido clorhídrico 1 M (40 ml), y se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa acuosa se ajustó a aproximadamente pH 14 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%, y después se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con metanol al 1-4% en diclorometano) para proporcionar 2,0 g de 2-(2-metoxietil)-7-[3-(metiltio)propoxi]-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido opaco.

Parte B

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (4,63 g, 16,1 mmoles) a una solución de 2-(2-metoxietil)-7-[3-(metiltio)propoxi]-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,0 g, 5,35 mmoles) en cloroformo (45 ml). Después de 1 hora, se añadió hidróxido de amonio concentrado (45 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,07 g, 5,62 mmoles) en dos porciones. Una vez que la mezcla se hubo dejado en agitación durante 16 horas, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La combinación de capas orgánicas se lavó con una disolución acuosa de hidróxido de amonio al 14%, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se cristalizó en acetonitrilo caliente para dar un sólido castaño que se aisló mediante filtración. El sólido se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con CMA al 2-14% en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo para dar 0,510 g de 2-(2-metoxietil)-7-[3-(metilsulfonil)propoxi]-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4- amina en forma de cristales de color rojo violáceo, pf 170-171 °C.

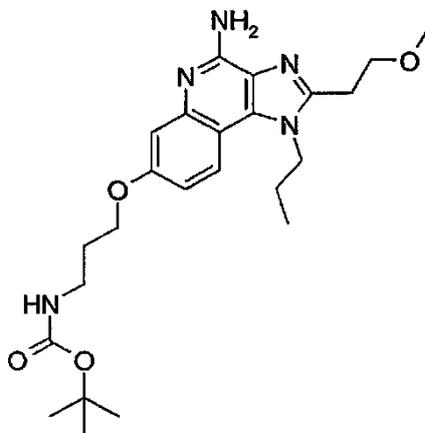
RMN 1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,27-2,14 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);

MS (ESI) *m/z* 421,1903 (421,1910 calc. para C₂₀H₂₈N₄O₄S, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₀H₂₈N₄O₄S: C, 57,12; H, 6,71; N, 13,32; S, 7,62. Encontrado: C, 57,16; H, 6,70; N, 13,46; S, 7,74.

Ejemplo 393

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

Parte A

Se utilizó una modificación de los métodos descritos en las Partes A-H del Ejemplo 2 para preparar 2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol, respectivamente con 3-benciloxianilina y cloruro de 3-metoxipropanoilo usado en lugar de 4-benciloxianilina y cloruro de etoxiacetilo. 2-(2-Metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (20,0 g, 70 mmoles) se convirtió en {342-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-iloxi}propilcarbamato de *terc*-butilo

usando una modificación del método descrito en la Parte C del Ejemplo 7. La reacción se elaboró mediante eliminación del disolvente a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con agua (2 x 500 ml) y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida para dar 3-{[2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}propilcarbamato de *terc*-butilo, que se utilizó sin purificación adicional.

Parte B

El material de la Parte A se disolvió en cloroformo (700 ml) y se trató con mCPBA (pureza del 60%, 21,96 g, 75 mmoles). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de carbonato de sodio al 2%. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con metanol al 2-7% en diclorometano) para dar 19,3 g de 3-{[2-(2-metoxietil)-5-oxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}propilcarbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color castaño.

Parte C

Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (8,0 g, 42 mmoles) durante diez minutos a una mezcla en agitación de 3-{[2-(2-metoxietil)-5-oxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}propilcarbamato de *terc*-butilo (19,3 g, 42,0 mmoles) en diclorometano (300 ml) e hidróxido de amonio concentrado (300 ml) a 7 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 20 minutos, después se retiró el baño refrigerante, y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. La recristalización en acetonitrilo dio como resultado 12,0 g de 3-{[4-amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}propilcarbamato de *terc*-butilo en forma de cristales floculentos de color blanco, *pf* 133,5-135 °C.

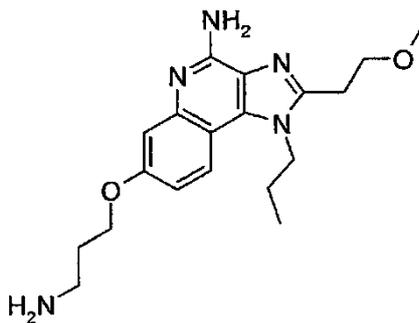
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,95- 6,87 (m, 1H), 6,89 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,18-3,08 (m, 4H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

MS (ESI) *m/z* 458,2758 (458,2767 calc. para C₂₄H₃₅N₅O₄, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₄H₃₅N₅O₄•0,73H₂O: C, 61,24; H, 7,81; N, 14,88. Encontrado: C, 61,23; H, 7,62; N, 14,78.

Ejemplo 394

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



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (8,5 ml) a una solución de 3-{[4-amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}propilcarbamato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 393, 12 g, 26 mmoles) en etanol (300 ml). La solución se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se formó un precipitado. El sólido se aisló mediante filtración y el filtrado se evaporó para dar como resultado un sólido de color blanco. Los sólidos se combinaron, y la combinación se disolvió en agua (40 ml). La solución se ajustó a aproximadamente pH 12 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%, y después se extrajo con diclorometano (4 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó para dar un sólido que se purificó mediante trituración en acetonitrilo caliente para proporcionar 6,5 g de 7-(3-aminopropoxi)-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color amarillo, *pf* 165-166,5 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,10 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,81 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,72 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,87-1,74 (m, 4H), 1,47 (br s, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

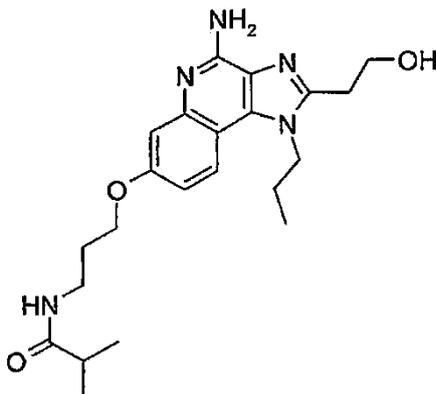
5 MS (ESI) m/z 358,2231 (358,2243 calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, $\text{M}+\text{H}^+$);

Anal. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 63,84; H, 7,61; N, 19,59. Encontrado: C, 63,50; H, 7,75; N, 19,46.

Ejemplo 395

10

N-(3-([4-Amino-2-(2-hidroxietil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il] oxi) propil)-2-metilpropanamida



15 Parte A

Se añadió cloruro de isobutirilo (0,375 ml, 3,58 mmoles) gota a gota a una suspensión de 7-(3-aminopropoxi)-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 394, 1,28 g, 3,58 mmoles) en diclorometano (22 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a 0 °C, después la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora, dando como resultado la formación de un sólido floculento. El sólido se aisló mediante filtración y se disolvió en diclorometano. El diclorometano se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante de color blanco se 25 recristalizó en acetonitrilo para dar 1,14 g de *N*-(3-([4-amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)propil)-2-metilpropanamida en forma de un sólido de color crema.

Parte B

30 Una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (2,55 ml, 2,55 mmoles) se añadió durante 1 minuto a una suspensión de *N*-(3-([4-amino-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H* imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)propil)-2-metilpropanamida (1,09 g, 2,55 mmoles) a 0 °C. La suspensión grumosa se dejó en agitación durante 15 minutos a 0 °C, después se dejó en agitación durante otra hora más a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de solución de tribromuro de boro (0,6 ml, 0,6 mmoles). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con ácido 35 clorhídrico 6 M (10 ml), se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron, y el diclorometano se eliminó a presión reducida. La capa acuosa se ajustó a aproximadamente pH 13 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó. El material se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA al 2-22% en cloroformo) seguido de 40 trituración con acetonitrilo para dar como resultado 0,325 g de *N*-(3-([4-amino-2-(2-hidroxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)propil)-2-metilpropanamida en forma de un sólido de color blanco, pf 190,5-192 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 4,88 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,47-4,42 (m, 2H), 4,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,06 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,42-2,28 (m, 1H), 1,93-1,75 (m, 4H), 1,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,0, 157,2, 151,9, 150,5, 146,5, 132,6, 125,0, 120,9, 111,6, 108,9, 108,1, 65,1, 59,6, 46,0, 35,4, 34,0, 30,2, 28,9, 22,9, 19,5, 10,6;

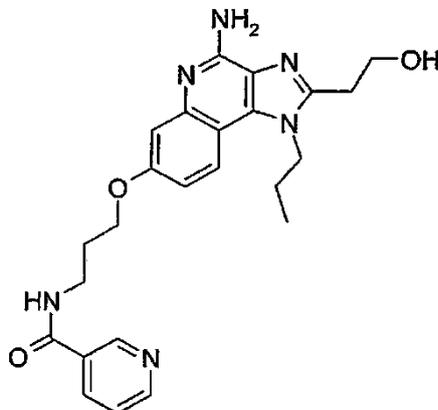
50 MS (ESI) m/z 414,3 ($\text{M}+\text{H}^+$);

Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 63,90; H, 7,56; N, 16,94. Encontrado: C, 63,76; H, 7,78; N, 16,92.

Ejemplo 396

N-(3-([4-Amino-2-(2-hidroxietyl)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il] oxi) propil)nicotinamida

5



Usando los procedimientos descritos en las Partes A y B del Ejemplo 395, con clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (0,627 g, 3,52 mmoles) utilizado en lugar de cloruro de isobutilo, la 7-(3-aminopropoxi)-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 394, 1,28 g, 3,58 mmoles) se convirtió en 0,230 g de *N*-(3-([4-amino-2-(2-hidroxietyl)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il]oxi)propil)nicotinamida tras recristalización en acetonitrilo para dar agujas de color amarillo pálido, pf 183,5-184,5 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (dd, *J*= 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,77 (t, *J*= 5,4 Hz, 1H), 8,70 (dd, *J*=4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,21-8,17 (m, 1H), 7,90 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,08 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,88 (t, *J*= 5,6 Hz, 1H), 4,47-4,42 (m, 2H), 4,14 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,06 (t, *J*= 6,6 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 0,98 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,2, 151,9, 151,7, 150,5, 148,3, 146,5, 134,8, 132,6, 130,0, 125,0, 123,3, 120,9, 111,6, 108,9, 108,2, 65,2, 59,6, 46,0, 36,4, 30,2, 28,8, 22,9, 10,6;

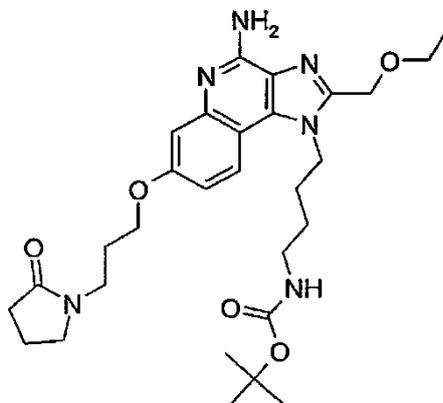
MS (ESI) *m/z* 449,3 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₄H₂₈N₆O₃: C, 64,27; H, 6,29; N, 18,74. Encontrado: C, 63,99; H, 6,53; N, 18,87.

25

Ejemplo 397

4-{4-amino-2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butilcarbamato de *tert*-butilo.



30

Parte A

Usando una modificación del procedimiento descrito en la Parte E del Ejemplo 2, se sintetizó 4-([7-(benciloxi)-3-nitroquinolin-4-il]amino)butilcarbamato de *tert*-butilo usando 7- benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol (preparado como se ha descrito en las Etapas A-C del Ejemplo 1) y 4-aminobutilcarbamato de *tert*-butilo respectivamente en lugar del 6-benciloxi-3-nitroquinolin-4-ol y la propilamina.

35

Parte B

Una mezcla de 4-[[7-(benciloxi)-3-nitroquinolin-4-il]amino]butilcarbamato de *terc*-butilo (30,0 g, 64,3 mmoles) y platino al 5% sobre carbono (3,0 g) en tolueno (675 ml) y 2-propanol (100 ml) se hidrogenó en un equipo Parr durante 12,5 horas a $1,7 \times 10^5$ Pa (24 psi). La mezcla se filtró a través del agente de filtración CELITE, que se enjuagó sucesivamente con tolueno/2-propanol 1:1 y 2-propanol. La combinación de filtrados se concentró a presión reducida para dar 28 g de 44[3-amino-7-(benciloxi)quinolin-4-il]amino}butilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite viscoso de color negro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte C

Se añadió cloruro de etoxiacetilo (7,87 ml, 64,3 mmoles) gota a gota a una solución en agitación del material de la Parte B en diclorometano (319 ml). Después de 1 hora, la solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (319 ml) y trietilamina (35,84 ml, 257 mmoles) y la solución se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhídrido, se filtró y se concentró a presión reducida. El semisólido resultante se disolvió en acetonitrilo caliente y se dejó enfriar. La evaporación del acetonitrilo a presión reducida dio como resultado 30 g de 4-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido troceado de color marrón.

Parte D

Una mezcla de 4-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butilcarbamato de *terc*-butilo (15 g, 29,7 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (4,5 g, humedecido con etanol) en etanol/metanol 1:1 (400 ml) se hidrógeno en un equipo Parr a $1,9 \times 10^5$ Pa (28 psi) durante 16 horas. La mezcla se filtró a través del agente de filtración CELITE, que se enjuagó sucesivamente con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 10,8 g de 4-[2-(etoximetil)-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color verde amarillento.

Parte E

Usando las condiciones descritas en la Parte A del Ejemplo 392, el 4-[2-(etoximetil)-7-hidroxi-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butilcarbamato de *terc*-butilo (3,50 g, 8,44 mmoles) se convirtió en 4-{2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butilcarbamato de *terc*-butilo usando 1-(3-hidroxipropil)pirrolidin-2-ona (1,64 ml, 12,7 mmoles) en lugar de 3-(metiltio)propan-1-ol. La reacción se elaboró mediante eliminación del disolvente a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía instantánea (gel de sílice, elución con acetato de etilo seguido por una elución en gradiente con metanol al 1-5% en diclorometano) para dar 3,79 g de 4-{2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

Parte F

Usando una modificación del procedimiento descrito en la Parte B del Ejemplo 392, el 4-{2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butilcarbamato de *terc*-butilo (3,79 g, 7,02 mmoles) se convirtió en 4-{4-amino-2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-1-il}butilcarbamato de *terc*-butilo. Tras adición del cloruro de *p*-toluenosulfonilo, la mezcla se dejó en agitación durante 72 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó. La recristalización en acetonitrilo dio como resultado 3,1 g de 4-{4-amino-2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco, *mp* 134,5-136 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,42-3,34 (m, 4H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

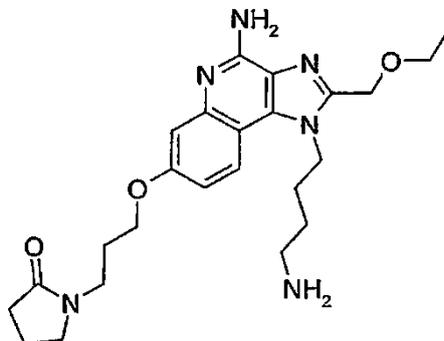
MS (ESI) *m/z* 555,3287 (555,3295 calc. para C₂₉H₄₂N₆O₅, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₉H₄₂N₆O₅•1,25H₂O: C, 60,35; H, 7,77; N, 14,56. Encontrado: C, 60,35; H, 7,83; N, 14,12.

Ejemplo 398

Diclorhidrato de 1-(3-([4-amino-1-(4-aminobutil)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)propil)pirrolidin-2-ona

5



Una solución de 4-{4-amino-2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butilcarbamato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 397, 2,90 g, 5,23 mmoles) en una solución metanólica de cloruro de hidrógeno 4 M se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se formó un precipitado que se aisló mediante filtración para dar 2,52 g de diclorhidrato de 1-(3-([4-amino-1-(4-aminobutil)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)propil)pirrolidin-2-ona en forma de un polvo de color blanco, *pf* >250 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,92 (s, 1H), 9,30-8,40 (br s, 2H), 8,15 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 8,13-8,00 (m, 3H), 7,30 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*= 9,1, 2,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,10 (t, *J*= 6,1 Hz, 2H), 3,60 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,41-3,37 (m, 4H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,22 (t, *J*= 8,0 Hz, 2H), 2,04-1,85 (m, 6H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,19 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H);

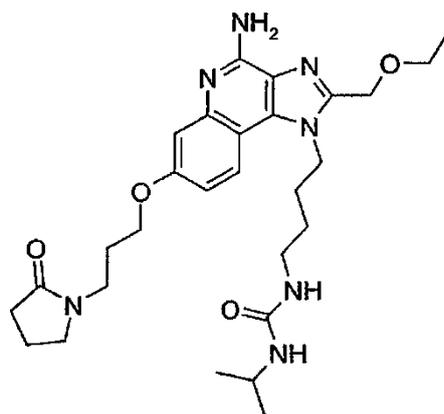
MS (ESI) *m/z* 455,2784 (455,2771 calc. para C₂₄H₃₄N₆O₃, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₄H₃₄N₆O₃·1,60H₂O·2,15HCl: C, 51,28; H, 7,06; N, 14,95; Cl, 1339. Encontrado: C, 51,29; H, 7,36; N, 14,93; Cl, 13,48.

Ejemplo 399

N-(4-{4-Amino-2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butil)-*N'*-isopropilurea

25



Se añadió isocianato de isopropilo (0,187 ml, 1,90 mmoles) gota a gota a una solución en agitación de diclorhidrato de 1-(3-([4-amino-1-(4-aminobutil)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)propil)pirrolidin-2-ona (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 398, 1,0 g, 1,90 mmoles) y trietilamina (0,530 ml, 3,80 mmoles) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con CMA al 2-12% en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo para dar 0,730 g de *N*-(4-{4-amino-2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butil)-*N'*-isopropilurea en forma de un sólido opaco, *pf* 98-101 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,69 (t, *J*= 5,7 Hz, 1H), 5,57 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,04 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,55 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,40-3,34 (m, 4H), 3,03 (q, *J*= 6,3 Hz, 2H), 2,22 (t, *J*= 8,0 Hz, 2H), 2,00 1,88 (m, 4H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,16 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 0,98 (d, *J*=6,5 Hz, 6H);

40

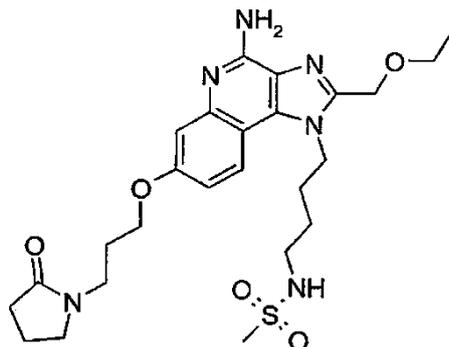
RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 173,9, 157,5, 157,4, 152,2, 148,0, 146,8, 133,4, 124,8, 121,4, 111,7, 108,7, 108,0, 65,3, 64,2, 46,5, 45,1, 40,8, 39,1, 30,4, 27,3, 26,7, 23,2, 17,5, 14,9;

5 MS (ESI) m/z 540,3315 (540,3298 calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_4$, $\text{M}+\text{H}^+$);

Anal. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_4$: C, 62,32; H, 7,66; N, 18,17. Encontrado: C, 61,95; H, 7,90; N, 18,46.

Ejemplo 400

10 N -(4-{4-Amino-2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butil)metanosulfonamida



15 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 399, el diclorhidrato de 1-(3-{[4-amino-1-(4-aminobutil)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi}propil)pirrolidin-2-ona (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 398, 1,0 g, 1,90 mmoles) se convirtió en N -(4-{4-amino-2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-1-il} butil)metanosulfonamida usando cloruro de metanosulfonilo (0,147 ml, 1,90 mmoles) en lugar de isocianato de isopropilo. La recristalización en acetonitrilo dio como resultado 0,246 g de N -(4-{4-amino-2-(etoximetil)-7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}butil)metanosulfonamida en forma de cristales de color blanco, p_f 157 °C.

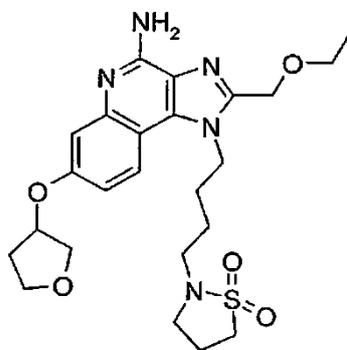
25 RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,96 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=9,0, 2,6$ Hz, H4), 6,93 (dd, $J=9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,55-4,50 (m, 2H), 4,04 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 3,56 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,40-3,34 (m, 4H), 2,99 (q, $J=6,3$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,22 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,00-1,83 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,17 (t, $J=7,0$ Hz, 3H);

MS (ESI) m/z 533,2565 (533,2546 calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$, $\text{M}+\text{H}^+$);

30 Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 56,37; H, 6,81; N, 15,78; S, 6,02. Encontrado: C, 56,08; H, 6,74; N, 15,47; S, 6,31.

Ejemplo 401

35 1-[4-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

40 Una solución de 4-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butilcarbamato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en las Partes A-C del Ejemplo 397, 21,0 g, 41,6 mmoles) y ácido clorhídrico concentrado (13 ml) en etanol (100 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. La solución se dejó enfriar a

temperatura ambiente y se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración para dar 12,10 g de diclorhidrato de 4-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butan-1-amina en forma de un sólido de color marrón claro.

5 Parte B

Se añadió cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (4,58 ml, 37,7 mmoles) se añadió gota a gota a una solución de diclorhidrato de 4-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]butan-1-amina (12,1 g, 25,3 mmoles) y trietilamina (14,0 ml, 101 mmoles) en diclorometano (168 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 17 horas, y después se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con una solución acuosa de carbonato de sodio al 5%, agua, y una solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (168 ml) y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (5,70 ml, 38 mmoles). La solución se agitó durante 40 horas, después el DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó varias veces con agua y después una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó para dar 7-(benciloxi)-1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina con rendimiento prácticamente cuantitativo con alguna cantidad de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno residual en forma de un aceite de color marrón, que se utilizó sin purificación adicional.

20 Parte C

Una mezcla de 7-(benciloxi)-1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (4,6 g, 9,04 mmoles) e hidróxido de paladio (1,5 g) en acetonitrilo (50 ml) y metanol (75 ml) se hidrogenó en un equipo Parr a $3,5 \times 10^5$ Pa (50 psi) durante 28 horas. La mezcla se filtró a través del agente de filtración CELITE, que se enjuagó sucesivamente con metanol al 40% en acetonitrilo (600 ml). Los filtrados se combinaron, y la combinación se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo que se trituró con acetonitrilo y se aisló mediante filtración para proporcionar 2,2 g de 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de un polvo de color amarillo.

30 Parte D

Usando una modificación del método descrito en la Parte A del Ejemplo 392, el 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (1,1 g, 2,63 mmoles) se convirtió en 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-7-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, usando 3-hidroxitetrahydrofurano (0,320 ml, 3,94 mmoles) en lugar de 3-(metiltio)propan-1-ol. La temperatura de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas, después se trató con ácido clorhídrico 3 M (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a un pH básico con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 1,0 g de 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-7-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un sólido cerúleo de color amarillo.

Parte E

Usando una modificación del método descrito en la Parte B del Ejemplo 392, la 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-7-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (1,0 g, 2,05 mmoles) se convirtió en 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-7-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina. Durante la elaboración, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La combinación de capas orgánicas se lavó con agua y una disolución acuosa de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El producto se recristalizó en acetonitrilo a 0,511 g de 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-7-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color rojo acastañado, *mp* 195,5-197 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,58-4,48 (m, 2H), 3,97-3,74 (m, 4H), 3,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,93 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,33-2,14 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,1, 152,3, 148,1, 146,9, 133,3, 124,9, 121,7, 112,2, 109,0, 108,8, 77,0, 72,3, 66,5, 65,3, 64,2, 46,5, 46,1, 45,0, 43,7, 32,5, 27,1, 24,3, 18,3, 14,9;

MS (ESI) *m/z* 504,2276 (504,2281 calc. para C₂₄H₃₃N₅O₅S, M+H⁺);

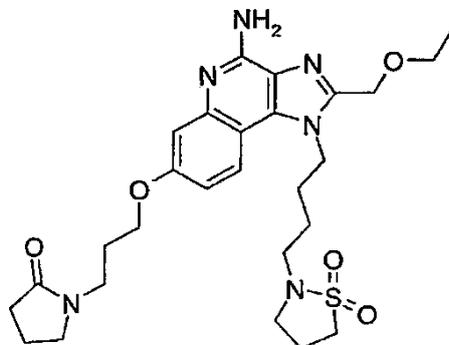
Anal. calc. para C₂₄H₃₃N₅O₅S: C, 57,24; H, 6,60; N, 13,91; S, 6,37. Encontrado: C, 56,91; H, 6,47; N, 13,73; S, 6,50.

65

Ejemplo 402

1-(3-[[4-Amino-1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il] oxil]propil]pirrolidin-2-ona

5



Usando una modificación del procedimiento descrito en las Partes D y E del Ejemplo 401, el 1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-ol (preparado como se ha descrito en las Etapas A-C del Ejemplo 401, 1,1 g, 2,63 mmoles) se convirtió en la 1-(3-[[4-amino-1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxil]propil]pirrolidin-2-ona, usando 1-(3-hidroxipropil]pirrolidin-2-ona en lugar de 3-hidroxitetrahydrofuran en la etapa D. La purificación mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA al 1-20% CMA en cloroformo) seguido por trituración con acetonitrilo y aislamiento mediante filtración proporcionó 0,551 g de 1-(3-[[4-amino-1-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)butil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxil]propil]pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco, *pf* 142-144 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,94 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*= 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,55-4,50 (m, 2H), 4,04 (t, *J*= 6,2 Hz, 2H), 3,55 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,40-3,34 (m, 4H), 3,18-3,13 (m, 4H), 2,94 (t, *J*= 6,6 Hz, 2H), 2,24-2,14 (m, 4H), 2,00-1,82 (m, 6H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,16 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,9, 157,5, 152,3, 148,0, 147,0, 133,3, 124,8, 121,4, 111,7, 108,7, 108,0, 65,3, 65,3, 64,1, 46,5, 46,1, 44,9, 43,7, 39,1, 30,4, 27,1, 26,7, 24,3, 18,3, 17,5, 14,9;

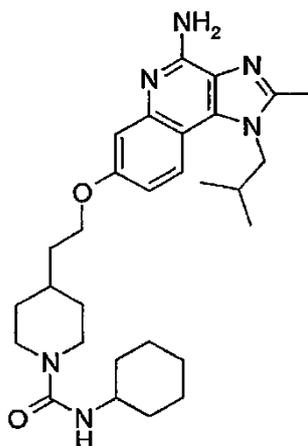
MS (ESI) *m/z* 559,2718 (559,2703 calc. para C₂₇H₃₈N₆O₅S, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₇H₃₈N₆O₅S: C, 58,05; H, 6,86; N, 15,04. Encontrado: C, 57,95; H, 7,22; N, 15,15.

Ejemplo 403

4-{2-[[4-Amino-1-isobutil-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxil]etil}-*N*-ciclohexilpiperidina-1-carboxamida

30



La preparación de 2-metil-1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletóxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina se describe en el Ejemplo 24. Se añadió isocianato de ciclohexilo (0,100 ml, 0,786 mmoles) gota a gota a una solución en agitación de 2-metil-1-(2-metilpropil)-7-(2-piperidin-4-iletóxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,300 g, 0,786 mmoles) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos, la solución se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución secuencial con metanol al 2% y 5% en diclorometano) seguido por recristalización en etanol para dar 0,141 g de 4-{2-[[4-amino-1-isobutil-2-metil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-7-il]oxil]etil}-*N*-ciclohexilpiperidina-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco, *pf* 213,7-215,7 °C.

35

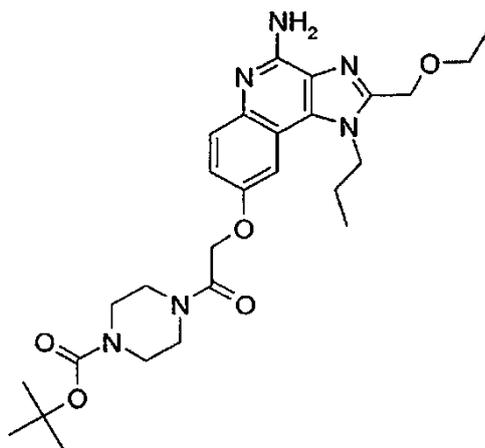
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H), 6,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,0-3,92 (m, 2H), 3,44-3,30, (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,77-1,50 (m, 10H), 1,3-0,96 (m, 7H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H);

MS (ESI) *m/z* 507,3465 (507,3448 calc. para C₂₉H₄₂N₆O₂, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₉H₄₂N₆O₂·0,5H₂O: C, 67,54; H, 8,41; N, 16,30. Encontrado: C, 67,78; H, 8,43; N, 16,46.

Ejemplo 404

4-({[4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxilacetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Parte A

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (19,05 g, 0,087 moles) en diclorometano (218 ml) gota a gota durante 2 horas a una solución de piperazina (15,0 g, 0,174 moles) en diclorometano (436 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 horas, después la solución se concentró a presión reducida para dar un sólido que se trató con agua (500 ml). La mezcla se agitó intensamente y un sólido de color blanco se aisló mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se descartó. El filtrado se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 12,7 g de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de cristales transparentes de color amarillo.

Parte B

Se añadió bromuro de bromoacetilo (2,97 ml, 34,1 mmoles) en diclorometano (25 ml) gota a gota a la solución de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,35 g, 34,1 mmoles) y diisopropiletilamina (5,8 ml, 33,3 mmoles) en diclorometano (38 ml) a 0 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después se vertió en un embudo de decantación. La solución se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo secuencialmente con acetato de etilo 20%, 33%, y finalmente 50% en hexanos) dio como resultado 4,05 g de 4-(2-bromoacetil)piperazina-1-carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido cristalino de color marrón.

Parte C

La síntesis de 2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol se ha descrito en las Partes A-I del Ejemplo 2. Una mezcla de 2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (4,5 g, 15,8 mmoles), 4-(2-bromoacetil)piperazina-1-carbamato de *terc*-butilo (4,57 g, 14,9 mmoles), y carbonato de potasio (3,27 g, 23,7 mmoles) en DMF (158 ml) se calentó a 55 °C durante 2,5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución se vertió sobre agua (500 ml), que se extrajo con dietil éter (300 ml), acetato de etilo (300 ml) y diclorometano (300 ml). La combinación de capas orgánicas se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con metanol 0-5% en diclorometano para proporcionar 7,9 g de 4-({[2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxilacetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido cerúleo de color castaño que contenía un 15% de DMF en peso.

Parte D

El material de la Parte C se disolvió en cloroformo (150 ml) y se trató con mCPBA (70% en peso, 3,80 g, 15,4 mmoles). La solución se agitó durante 30 minutos, y se añadió más cantidad de mCPBA (1,0 g). Después de 1 hora, la reacción se diluyó con cloroformo (150 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato/agua 1:1. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar 14,9 g de 4-([2-(etoximetil)-5-oxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)acetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo con una pureza aproximada de 54%, que se aisló en forma de un aceite de color rojo anaranjado que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte E

Se usó una modificación del procedimiento descrito en la Parte C del Ejemplo 393 para convertir el material de la Parte D en 4-([4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-8-il] oxo)acetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Tras adición del cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,93 g, 15,4 mmoles), la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora, después el baño de hielo se sustituyó por un baño de agua y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y las capas se separaron. La reacción se elaboró como se ha descrito en el Ejemplo 393 y el producto en bruto se recristalizó en acetonitrilo para dar 4,7 g de 4-([4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-8-il] oxo)acetil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de cristales de color castaño, *mp* 192-197 °C (descomposición).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*= 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,54-4,49 (m, 2H), 3,59-3,31 (m, 10H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,16 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,02 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H);

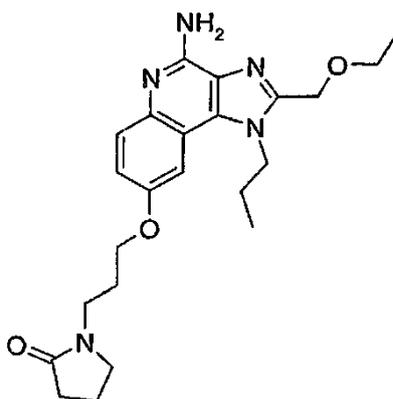
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,4, 153,7, 152,5, 150,6, 149,0, 140,2, 132,7, 127,5, 126,6, 117,0, 114,4, 102,8, 792, 66,9, 65,3, 64,2, 46,7, 44,2, 41,1, 28,0, 23,3, 14,9, 10,8;

MS (ESI) *m/z* 527,2992 (527,2982 calc. para C₂₇H₃₈N₆O₅, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₇H₃₈N₆O₅: C, 61,58; H, 7,27; N, 15,96. Encontrado: C, 61,41; H, 7,49; N, 15,96.

Ejemplo 405

1-(3-([4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)propil)pirrolidin-2-ona

Parte A

La síntesis de 2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol se ha descrito en las Partes A-1 del Ejemplo 2. Se usó una modificación del método descrito en la Parte A del Ejemplo 392 para convertir 2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (1,5 g, 5,26 mmoles) en 1-[3-(2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)propil]-pirrolidin-2-ona usando 1-(3-hidroxi)propil]pirrolidin-2-ona (1,02 ml, 7,88 ml) en lugar de 3-(metil)propan-1-ol. Una vez que la mezcla de reacción se hubo dejado en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de azodicarboxilato de diisopropilo, trifetilfosfina, y 1-(3-hidroxi)propil]pirrolidin-2-ona (0,5 equivalente de cada) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución con acetato de etilo seguido por elución en gradiente con metanol al 5% en diclorometano) para dar 2,9 g de 143-(2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)propil]-pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Parte B

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (pureza del 50%, 1,8 g, 5,26 mmoles) a una solución de 1-[3-(2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-iloxi)propil]pirrolidin-2-ona (2,9 g, 5,26 mmoles) en cloroformo (50 ml). Después de 30 minutos se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) a la solución, y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 hora. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con metanol 1-4% en diclorometano) para dar 1,56 g de 1-(3-[[2-(etoximetil)-5-oxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)propil)pirrolidin-2-ona en forma de una espuma de color castaño.

Etapa C

Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,700 g, 3,66 mmoles) a una mezcla en agitación de 1-(3-[[2-(etoximetil)-5-oxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)propil)pirrolidin-2-ona (1,56 g, 3,66 mmoles), hidróxido de amonio (24 ml), y diclorometano (36 ml) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La recristalización en acetonitrilo dio como resultado 0,759 g de 1-(3-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)propil)pirrolidin-2-ona en forma de agujas de color crema, *mp* 188,5-190 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,54 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 6H), 1,15 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

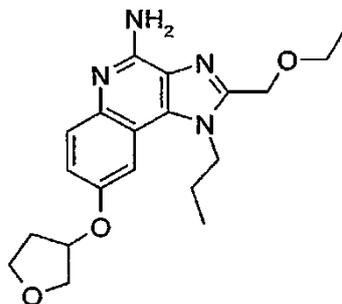
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,8, 153,0, 150,5, 148,9, 140,0, 132,7, 127,6, 126,6, 117,2, 114,6, 102,3, 65,8, 65,3, 64,2, 46,8, 46,4, 39,1, 30,4, 26,8, 23,3, 17,5, 14,9, 10,7;

MS (ESI) *m/z* 426,2518 (426,2505 calc. para C₂₃H₃₁N₅O₃, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₃H₃₁N₅O₃: C, 64,92; H, 7,34; N, 16,46. Encontrado: C, 64,80; H, 6,99; N, 16,37.

Ejemplo 406

2-(Etoximetil)-1-propil-8-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina



La síntesis de 2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol se ha descrito en las Partes A-I del Ejemplo 2. Se usó una modificación del método descrito en la Parte A del Ejemplo 405 para convertir 2-etoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol en 2-(etoximetil)-1-propil-8-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina usando 3-hidroxitetrahidrofurano en lugar de 1-(3-hidroxi)propil)pirrolidin-2-ona. Se usaron modificaciones de los métodos descritos en las Partes B y C del Ejemplo 405 para convertir 2-(etoximetil)-1-propil-8-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en 2-(etoximetil)-1-propil-8-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina. Las Partes B y C se combinaron omitiendo la elaboración acuosa de la Parte B, en otras palabras, los reactivos hidróxido de amonio y cloruro de *p*-toluenosulfonilo usados en la Parte C se añadieron a la mezcla de reacción de la Parte B. La reacción se elaboró como se ha descrito en la Parte C del Ejemplo 405. Se aisló 2-(etoximetil)-1-propil-8-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas de color castaño, *mp* 173-175 °C.

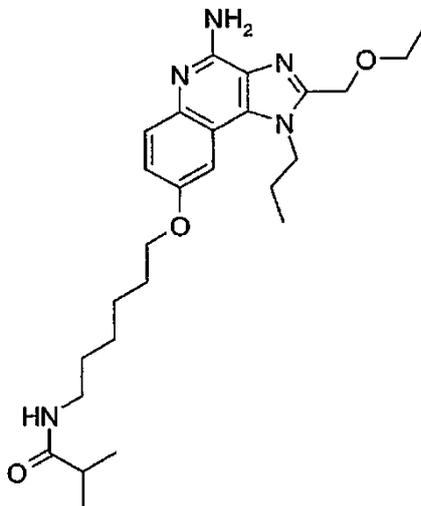
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,58-4,48 (m, 2H), 3,97-3,76 (m, 4H), 3,56 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,97 1,84 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151,5, 150,6, 148,9, 140,4, 132,6, 127,8, 126,7, 117,8, 114,6, 103,3, 77,4, 72,2, 66,4, 65,3, 64,2, 46,8, 32,3, 23,3, 14,9, 10,8;

MS (EST) m/z 371,2084 (371,2083 calc. para $C_{20}H_{26}N_4O_3$, $M+H^+$); Anal. calc. para $C_{20}H_{26}N_4O_3$: C, 64,85; H, 7,07; N, 15,12. Encontrado: C, 64,50; H, 7,09; N, 15,29.

5 Ejemplo 407

N-(6-{{[4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi}hexil}- 2-metilpropanamida



10

Parte A

La síntesis de 2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol se ha descrito en las Partes A-I del Ejemplo 2. Se siguió el método general descrito en la Parte L del Ejemplo 2. 2-(Etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (4,43 g, 15,5 mmoles) se trató con 6-yodohexilcarbamato de *tert*-butilo (preparado como se ha descrito en la Parte F del Ejemplo 45, 6,1 g, 18,6 mmoles). Tras la elaboración, el producto bruto no se purificó para dar 9,9 g de 6-{{[2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi}hexilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido cerúleo de color castaño que contenía DMF y diclorometano.

15

20 Parte B

Se usó una modificación del procedimiento descrito en la Parte B del Ejemplo 392 para convertir el 6-{{[2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi}hexilcarbamato de *tert*-butilo bruto de la Parte A en 6-{{[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi}hexilcarbamato de *tert*-butilo. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con metanol 1-5% en diclorometano) para dar 4,60 g de 6-{{[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi}hexilcarbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color castaño que contenía algunas impurezas, pero que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

30

Parte C

Una solución del material de la Parte B en cloruro de hidrógeno metanólico 4,0 M (22 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un residuo oleoso. Se añadieron agua (aproximadamente 10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml) al residuo oleoso, después la solución se ajustó a pH aproximadamente 13 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. La solución acuosa se extrajo con cloroformo/metanol 9:1 (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trituró con acetonitrilo y se aisló un sólido mediante filtración para dar 3,1 g de 8-(6-aminohexiloxi)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ilamina en forma de un sólido de color violeta claro.

40

45

Parte D

Se añadió cloruro de isobutirilo (0,236 ml, 2,25 mmoles) gota a gota seguido por trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmoles), a una suspensión en agitación de 8-(6-aminohexiloxi)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ilamina (0,900 g, 2,25 mmoles) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió agua

(15 ml), y la mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 1-6% en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo dio como resultado 0,285 g de *N*-(6-([4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)hexil)-2-metilpropanamida en forma de un sólido cristalino de color blanco, pf 136-138 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 (t, *J*= 5,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*= 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,07 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H), 3,54 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,02 (q, *J*= 6,1 Hz, 2H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,50-1,26 (m, 6H), 1,15 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,02 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H), 0,96 (d, *J*= 6,9 Hz, 6H);

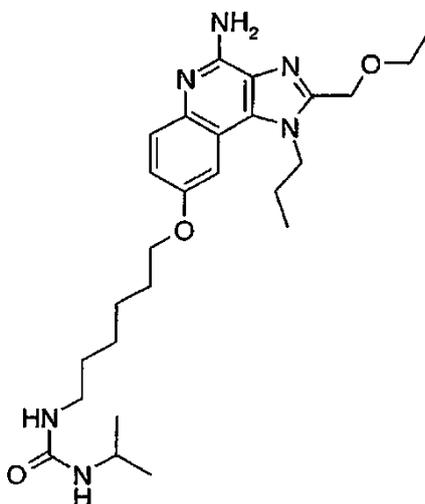
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,8, 153,2, 150,5, 148,8, 139,9, 132,7, 127,6, 126,6, 117,2, 114,6, 102,1, 67,6, 65,3, 64,2, 46,7, 38,2, 34,0, 29,1, 28,7, 26,1, 25,3, 23,3, 19,6, 14,9, 10,7;

MS (ESI) *m/z* 470,3118 (470,3131 calc. para C₂₆H₃₉N₅O₃, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₆H₃₉N₅O₃: C, 66,50; H, 8,37; N, 14,91. Encontrado: C, 66,24; H, 8,35; N, 14,77.

Ejemplo 408

N-(6-([4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-8-il]oxi) hexil)-*N'*-isopropilurea



Se usó una modificación del procedimiento descrito en la Parte A del Ejemplo 369 para convertir 8-(6-aminohehexiloxi)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ilamina (preparada como se ha descrito en las Partes A-C del Ejemplo 407, 0,900 g, 2,25 mmoles) en *N*-(6-([4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)hexil)-*N'*-isopropilurea. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida seguido por recristalización en acetonitrilo para proporcionar 0,528 g de *N*-(6-([4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)hexil)-*N'*-isopropilurea en forma de cristales floculentos de color blanco, pf 167-169 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,53 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*= 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,63 (t, *J*= 5,6 Hz, 1H), 5,54 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,07 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,54 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,96 (q, *J*= 6,1 Hz, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,49-1,26 (m, 6H), 1,15 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,02 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H), 0,98 (d, *J*= 6,5 Hz, 6H);

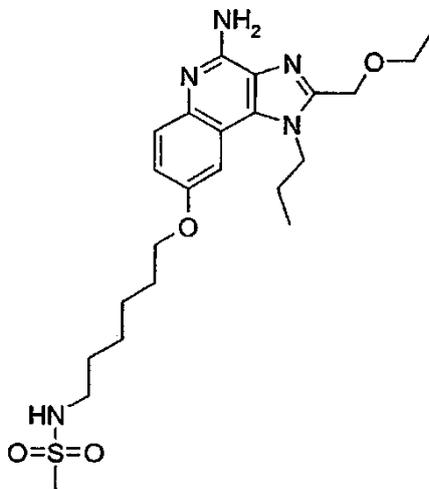
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,4, 153,2, 150,5, 148,8, 139,9, 132,7, 127,6, 126,6, 117,2, 114,6, 102,1, 67,7, 65,3, 64,2, 46,8, 40,7, 39,0, 30,0, 28,7, 26,2, 25,3, 23,3, 23,2, 14,9, 10,7;

MS (ESI) *n/z* 485,3237 (485,3240 calc. para C₂₆H₄₀N₆O₃, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₆H₄₀N₆O₃: C, 64,44; H, 8,32; N, 17,34. Encontrado: C, 64,15; H, 8,43; N, 17,21.

Ejemplo 409

N-(6-([4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)hexil)metanosulfonamida



5

Se usó una modificación del procedimiento descrito en la Parte D del Ejemplo 407 para convertir 8-(6-amino-2-(etoximetil)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-ilamina (preparada como se ha descrito en las Partes A-C del Ejemplo 407, 0,900 g, 2,25 mmoles) en *N*-(6-([4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)hexil)metanosulfonamida. La reacción se realizó usando cloruro de metanosulfonilo (0,174 ml, 2,25 mmoles) en lugar de cloruro de isobutirilo y sin trietilamina. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (10 ml) en lugar de agua. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida seguido por recristalización en acetonitrilo para dar 0,350 g de *N*-(6-([4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H* imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)hexil)metanosulfonamida en forma de cristales floculentos de color blanco, pf 164-167 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,53 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*= 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (t, *J*= 5,8 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,08 (t, *J*= 6,5 Hz, 2H), 3,54 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,92 (q, *J*= 6,6 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,53-1,31 (m, 6H), 1,15 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,02 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H);

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,2, 150,5, 148,8, 139,9, 132,7, 127,6, 126,6, 117,2, 114,6, 102,1, 67,6, 65,3, 64,2, 46,8, 42,4, 39,1, 29,4, 28,6, 25,9, 25,2, 23,3, 14,9, 10,7;

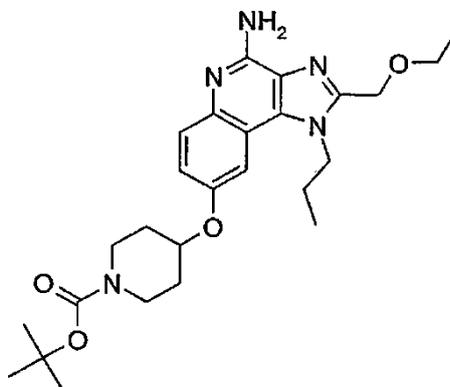
MS (ESI) *m/z* 478,2485 (478,2488 calc. para C₂₃H₃₅N₅O₄S, M+H⁺;

Anal. calc. para C₂₃H₃₅N₅O₄S: C, 57,84; H, 7,39; N, 14,66. Encontrado: C, 57,97; H, 7,60; N, 14,67.

Ejemplo 410

4-([4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8- il]oxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

30

Parte A

La síntesis de 2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol se ha descrito en las Partes A-I del Ejemplo 2. Se siguió el método general descrito en la Parte A del Ejemplo 374 partiendo de 2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-

imidazo[4,5-c]quinolin-8-ol (6,0 g, 21,0 mmoles). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 1-7% CMA en cloroformo) para dar 9,76 g de 4-[[2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un semisólido de color castaño ligeramente impuro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

Parte B

Una solución del material de la Parte A (9,7 g, 20,7 mmoles) y ácido peracético al 32% en ácido acético (7,36 ml, 31,0 mmoles) en acetato de etilo (69 ml) se calentó a 50 °C durante 3,5 horas. Se añadió una solución de metabisulfito de sodio (4,92 g, 25,9 mmoles) en agua (10 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitando a 50 °C durante 30 minutos. Se interrumpió el calentamiento, y la reacción se ajustó a pH 10 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las capas acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con diclorometano. Todas las capas orgánicas se combinaron, la combinación se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 10-22% CMA en cloroformo) para dar 4,5 g de 4-[[2-(etoximetil)-5-oxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco anaranjado.

20

Parte C

Se añadió isocianato de tricloroacetilo (1,22 ml, 10,2 mmoles) gota a gota a una solución en agitación de 4-[[2-(etoximetil)-5-oxido-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,5 g, 9,29 mmoles) en diclorometano (90 ml) a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas se añadió hidróxido de amonio (4,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora. Se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (60 ml) y agua (20 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se lavó con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 1-25% en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo para dar 2,3 g de 4-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color gris, *mp* 179,5-181 °C.

35

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,56 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,28-3,15 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);

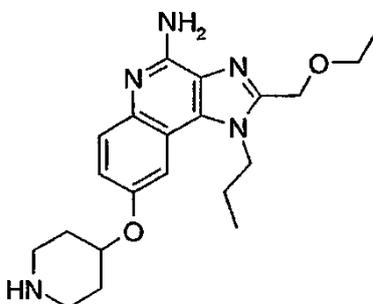
40 MS (ESI) *m/z* 484,5 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₆H₃₇N₅O₄: C, 64,57; H, 7,71; N, 14,48. Encontrado: C, 64,33; H, 7,91; N, 14,52.

Ejemplo 411

45

2-(Etoximetil)-8-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



Una solución de 4-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 410, 2,9 g, 6,0 mmoles) y cloruro de hidrógeno etanólico 4 M (15 ml) en etanol (20 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 17 ml, provocando la formación de un sólido. Se añadió agua para disolver el sólido, y el resto del etanol se evaporó a presión reducida. La solución acuosa se ajustó a aproximadamente pH 13 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%, y después se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se lavó con agua y una

55

disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto se recristalizó en acetonitrilo para dar 1,25 g de 2-(etoximetil)-8-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de agujas de color crema, pf 176-178 °C.

5 RMN ¹H. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,54 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,54-4,44 (m, 3H), 3,56 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,07-1,83 (m, 5H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,16 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,04 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H);

10 RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151,4, 150,5, 148,8, 140,0, 132,6, 127,7, 126,6, 118,5, 114,6, 104,0, 74,1, 65,3, 64,2, 46,8, 43,8, 32,4, 23,3, 14,9, 10,7;

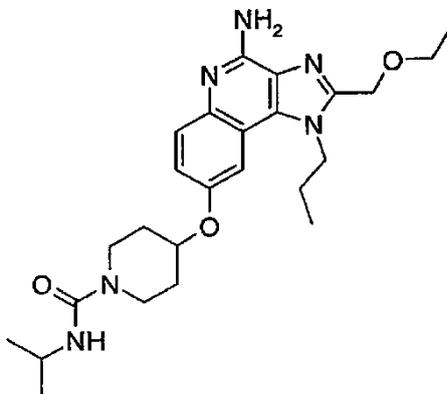
MS (ESI) *m/z* 384,2414 (384,2400 calc. para C₂₁H₂₉N₅O₂, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₁H₂₉N₅O₂: C, 65,77; H, 7,62; N, 18,26. Encontrado: C, 65,55; H, 7,60; N, 18,17.

15

Ejemplo 412

4-[[4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi]-*N*-isopropilpiperidina-1-carboxamida



20

Se añadió isocianato de isopropilo (0,190 ml, 1,90 mmoles) gota a gota a una solución de 2-(etoximetil)-8-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 411, 0,730 g, 1,90 mmoles) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano y se agitó intensamente. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración para dar 0,743 g de 4-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi]-*N*-isopropilpiperidina-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco, pf 236,5-239 °C.

25

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*= 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 6,20 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,82-3,69 (m, 3H), 3,56 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,65-1,49 (m, 2H), 1,16 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H), 1,03 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H);

30

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,7, 151,3, 150,6, 148,9, 140,2, 132,6, 127,7, 126,6, 118,4, 114,7, 104,6, 73,0, 65,3, 64,2, 46,7, 41,7, 40,9, 30,5, 23,2, 22,9, 14,9, 10,8;

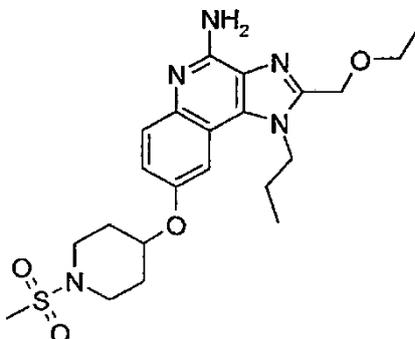
35 MS (ESI) *m/z* 469,2936 (469,2927 calc. para C₂₅H₃₆N₆O₃, M+H);

Anal. calc. para C₂₅H₃₆N₆O₃: C, 64,08; H, 7,74; N, 17,93. Encontrado: C, 63,85; H, 7,67; N,

40

45

50

Ejemplo 4132-(Etoximetil)-8-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]oxi]-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina

5

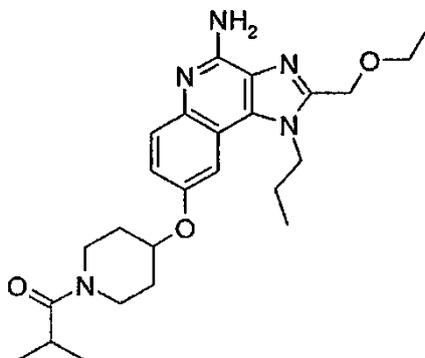
Se añadió anhídrido metanosulfónico (0,295 g, 1,69 mmoles) en una porción a una solución en agitación de 2-(etoximetil)-8-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 411, 0,650 g, 1,69 mmoles) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente, dando como resultado un precipitado de color blanco. Después de 16 horas se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio 2,0 M y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 45 minutos. El precipitado se disolvió y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación donde las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, y la combinación se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante trituración en acetonitrilo en ebullición y se aisló mediante filtración para dar 0,650 g de 2-(etoximetil)-8-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]oxi]-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido cristalino de color crema, pf 240-243,5 °C.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*= 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,56 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 4H), 1,16 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,03 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H);

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 151,3, 150,7, 148,9, 140,3, 132,6, 127,7, 126,6, 118,4, 114,7, 105,0, 71,4, 65,3, 64,2, 46,7, 42,5, 34,4, 29,8, 23,2, 14,9, 10,8;

MS (ESI) *m/z* 462,2172 (462,2175 calc. para C₂₂H₃₁N₅O₄S, M+H⁺);

Anal. calc. para C₂₂H₃₁N₅O₄S•0,15CHCl₃: C, 55,49; H, 6,55; N, 14,61; Cl, 3,33. Encontrado: C, 55,51; H, 6,71; N, 14,66; Cl, 3,25.

30 Ejemplo 4142-(Etoximetil)-8-[[1-(isobutirilpiperidin-4-il)oxi]-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina

Se usó una modificación del procedimiento descrito en el Ejemplo 413. 2-(Etoximetil)-8-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 411, 0,650 g, 1,69 mmoles) se trató con cloruro de isobutirilo en lugar de con anhídrido metanosulfónico. Tras la elaboración, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 2-25% CMA en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo para dar 0,500 g de 2-(etoximetil)-8-[[1-(isobutirilpiperidin-4-il)oxi]-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, pf 177-179 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,96-3,74 (m, 2H), 3,56 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,09 1,80 (m, 4H), 1,76-1,53 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H);

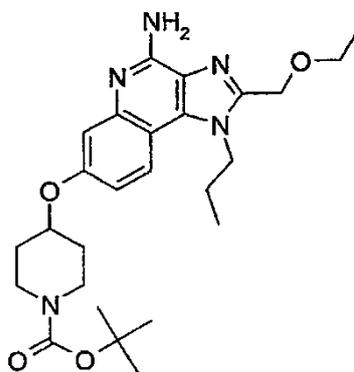
RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ 174,1, 151,2, 150,6, 148,9, 140,2, 132,6, 127,7, 126,6, 118,3, 114,6, 104,8, 72,6, 65,3, 64,2, 46,7, 41,9, 38,3, 31,3, 30,3, 28,9, 23,2, 19,4, 14,9, 10,7;

MS (ESI) m/z 454,2819 (454,2818 calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$, $\text{M}+\text{H}^+$);

Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 66,20; H, 7,78; N, 15,44. Encontrado: C, 66,05; H, 7,72; N, 15,57.

Ejemplo 415

4-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il] oxil] piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Parte A

2-(Etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (3,00 g, 10,5 mmoles) y trifetilfosfina (3,43 g, 13,1 mmoles) se suspendieron en THF (105 ml) y se enfriaron en un baño de hielo/agua. Se añadió 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,64 g, 13,1 mmoles) seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (2,58 ml, 13,1 mmoles). El baño de agua se retiró y la mezcla se agitó durante 72 horas en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 1-15% CMA en cloroformo) para dar 5,17 g de 4-[[2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido cristalino de color crema.

Parte B

A una solución en agitación de 4-[[2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,17 g, 10,5 mmoles) en cloroformo (100 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,62 g, 10,5 mmoles, basado en una pureza del 50%). Después de 30 minutos, se añadió hidróxido de amonio concentrado (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,00 g, 10,5 mmoles) en 3 porciones y después la mezcla se agitó durante 16 horas. Las capas se separaron y la fracción orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fracción orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. La recristalización en acetonitrilo dio como resultado 2,58 g de 4-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-7-il]oxil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido cristalino de color rojizo castaño, pf 194-195 °C.

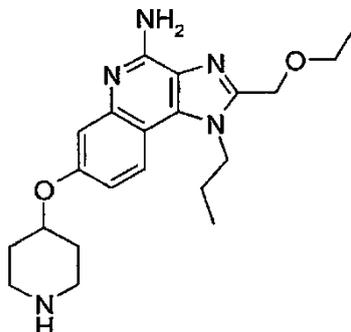
RMN ^1H . (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,56 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,27-3,12 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,91 1,78 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

MS (ESI) m/z 484,3 ($\text{M} + \text{H}^+$);

Anal. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4$: C, 64,57; H, 7,71; N, 14,48. Encontrado: C, 64,36; H, 7,66; N, 14,65.

Ejemplo 416

2-(Etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amina



5

El 4-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,45 g, 5,07 mmoles) se capturó en cloruro de hidrógeno etanólico 4,0 M (15 ml) y se calentó a 65 °C durante 1 hora. Se retiró el calentamiento y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El etanol se eliminó a presión reducida y el residuo sólido se disolvió en agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 ml). La solución se llevó a pH 13 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% y después se extrajo con cloroformo. La fracción orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se evaporó. La trituration con acetonitrilo seguido de filtración dio como resultado 1,70 g de 2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1H-2 imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color castaño, pf 202-204 °C.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,54-4,39 (m, 3H), 3,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,03-1,78 (m, 5H), 1,57-1,40 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

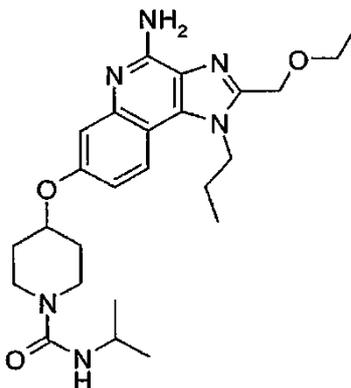
20 MS (ESI) *m/z* 384,2 (M + H)⁺;

Anal. calc. para C₂₁H₂₉N₅O₂: C, 65,77; H, 7,62; N, 18,26. Encontrado: C, 65,61; H, 7,62; N, 18,23.

Ejemplo 417

25

4-[[4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-7-il] oxo]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida



30 2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,3 mmoles) se suspendió en diclorometano (13 ml). Se añadió isocianato de isopropilo gota a gota a la suspensión, y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 2-22% en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo que proporcionó 0,430 g de 4-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi]-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida en forma de un sólido de color blanco, pf 163-164,5 °C.

35

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 3,84-3,66 (m, 3H), 3,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,18-3,04 (m, 2H), 2,02-1,77 (m, 4H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

40

RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ 156,7, 155,9, 152,3, 148,1, 147,0, 133,4, 124,9, 121,4, 112,6, 109,8, 108,9, 72,3, 65,3, 64,2, 46,7, 41,7, 40,9, 30,5, 23,0 22,9, 14,9, 10,7;

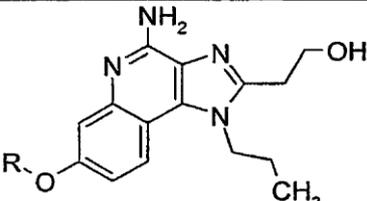
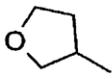
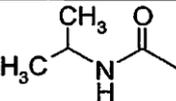
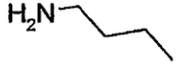
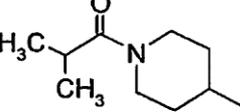
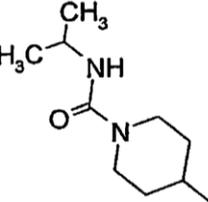
MS (APCI) m/z 469,3 (M+H) $^+$,

5 Anal. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 63,11; H, 7,80; N, 17,66. Encontrado: C, 63,20; H, 7,94; N, 17,92.

Ejemplos 418-422

10 Una solución de tribromuro de boro 1 M en heptano (400 μl) se añadió a una solución en agitación a 0 °C de un material de partida de la tabla siguiente (aproximadamente 25 mg) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 horas y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol (1 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (250 μl) a cada recipiente de reacción, que se sometió a vortización poco después. Los compuestos volátiles se eliminaron mediante centrifugación al vacío. Los compuestos se purificaron usando el método descrito en los Ejemplos 376-386. La tabla siguiente muestra el material de partida 1 añadido a cada recipiente de reacción, la estructura del compuesto resultante y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

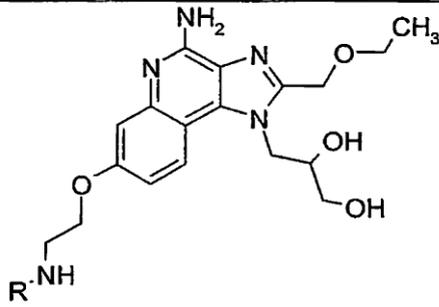
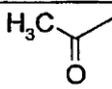
Ejemplos 418-422

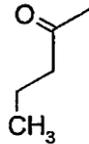
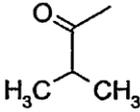
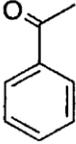
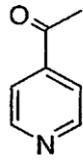
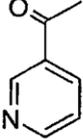
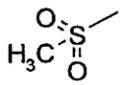
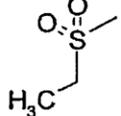
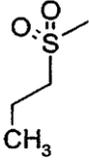
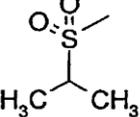
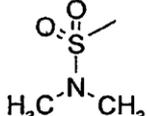
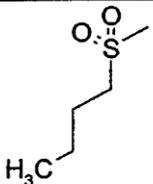
			
Ejemplo	Material de partida	<u>R</u>	Masa medida (M+H)
418	Ejemplo 56		357,1910
419	Ejemplo 366		372,2025
420	Ejemplo 394		344,2099
421	Ejemplo 389		440,2666
422	Ejemplo 388		455,2815

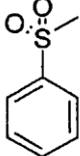
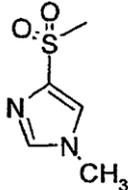
Ejemplos 423-438

25 Un reactivo (0,11 mmoles, 1,1 equivalentes) de la tabla siguiente se añadió a un tubo de ensayo que contenía diclorhidrato de 3-[4-amino-7-(2-aminoetoxi)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]propano-1,2-diol (45 mg, 0,1 mmoles, preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 373) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,071 ml, 0,40 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml). Los tubos de ensayo se taparon y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente y después se añadieron dos gotas de agua a cada tubo de ensayo. El disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío. Los compuestos se purificaron usando el método descrito en los Ejemplos 376-386. La tabla siguiente muestra el reactivo añadido a cada tubo, la estructura del compuesto resultante y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplos 423-438

			
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
423	Ninguno	H	376,2022
424	Cloruro de acetilo		418,2082
425	Cloruro de ciclopropanocarbonilo		444,2210

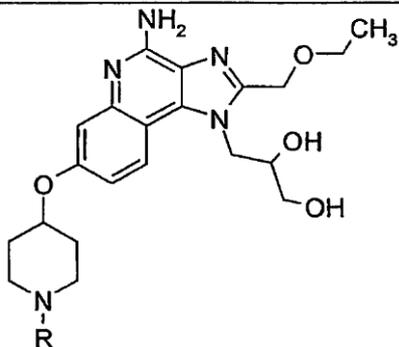
426	Cloruro de butirilo		446,2388
427	Cloruro de isobutirilo		446,2406
428	Cloruro de benzoilo		480,2225
429	Clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo		481,2214
430	Clorhidrato de cloruro de nicotinoilo		481,2206
431	Cloruro de metanosulfonilo		454,1791
432	Cloruro de etanosulfonilo		468,1954
433	Cloruro de 1-propanosulfonilo		482,2046
434	Cloruro de isopropilsulfonilo		482,2057
435	Cloruro de dimetilsulfamoilo		483,2048
436	Cloruro de 1-butanosulfonilo		496,2247

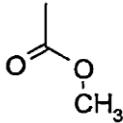
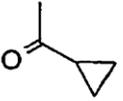
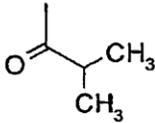
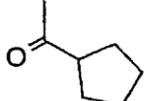
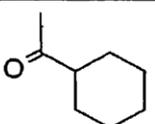
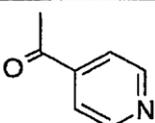
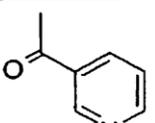
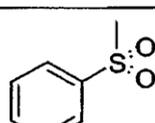
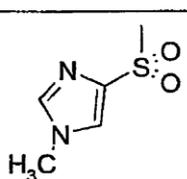
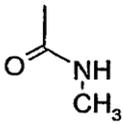
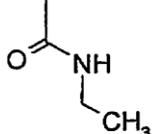
437	Cloruro de bencenosulfonilo		516,1933
438	Cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo		520,1968

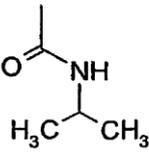
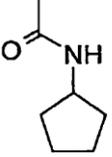
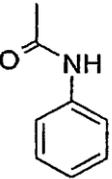
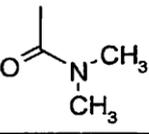
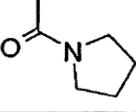
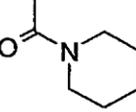
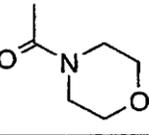
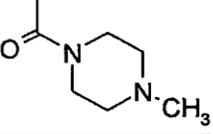
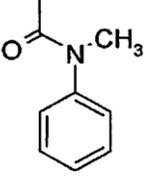
Ejemplos 439-459

- 5 Se preparó la base libre del clorhidrato de 3-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]propano-1,2-diol (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 375). Un reactivo (0,11 mmoles, 1,1 equivalentes) de la tabla siguiente se añadió a un tubo de ensayo que contenía 3-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]propano-1,2-diol (42 mg, 0,10 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,033 ml, 0,20 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml). Los tubos de ensayo se taparon y se agitaron durante la
- 10 noche a temperatura ambiente y después se añadieron dos gotas de agua a cada tubo de ensayo. El disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío. Los compuestos se purificaron usando el método descrito en los Ejemplos 376-386. La tabla siguiente muestra el reactivo añadido a cada tubo, la estructura del compuesto resultante y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

15 Ejemplos 439-459

			
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
439	Ninguno	 H	416,2302

440	Cloroformiato de metilo		474,2354
441	Cloruro de ciclopropanocarbonilo		484,2601
442	Cloruro de isobutirilo		486,2735
443	Cloruro de ciclopentanocarbonilo		512,2896
444	Cloruro de ciclohexanocarbonilo		526,3023
445	Clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo		521,2510
446	Clorhidrato de cloruro de nicotinoilo		521,2501
447	Cloruro de bencenosulfonilo		556,2224
448	Cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo		560,2277
449	Isocianato de metilo		473,2537
450	Isocianato de etilo		487,2658

451	Isocianato de isopropilo		501,2823
452	Isocianato de ciclopentilo		527,2974
453	Isocianato de fenilo		535,2666
454	Cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo		487,2687
455	Cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo		513,2853
456	Cloruro de 1-piperidinacarbonilo		527,3002
457	Cloruro de 4-morfolinacarbonilo		529,2791
458	Cloruro de 4-metil-1-piperazinacarbonilo		542,3113
459	Cloruro de N-metil-N-fenilcarbamoilo		549,2811

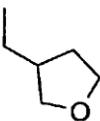
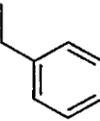
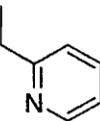
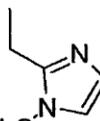
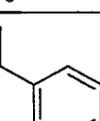
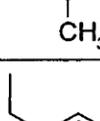
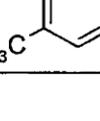
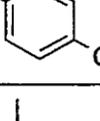
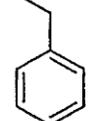
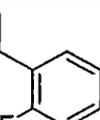
Ejemplos 460-477

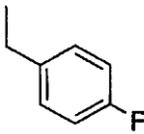
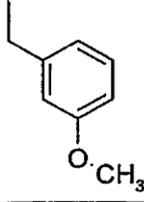
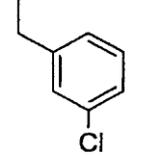
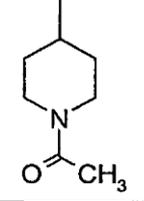
- 5 Se preparó la base libre del clorhidrato de 3-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]propano-1,2-diol (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 375). Un aldehído o cetona (0,125 mmoles, 1,25 equivalentes) de la tabla siguiente se añadió a un tubo de ensayo que contenía 3-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]propano-1,2-diol (42 mg, 0,10 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1 ml). Los tubos se taparon y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió complejo borano-piridina (16 µl, 0,13 mmoles) a cada uno de los tubos. Los tubos de ensayo se taparon y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente, después se añadieron dos gotas de agua a cada tubo de ensayo. El
- 10

disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío. Los compuestos se purificaron usando el método descrito en los Ejemplos 376-386. La tabla siguiente muestra el aldehído o cetona añadido a cada tubo, la estructura del compuesto resultante y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

5 Ejemplos 460-477

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
460	Ninguno	H	416,2328
461	Ciclopropanocarboxaldehído		470,2766
462	Isobutiraldehído		472,2943
463	Butiraldehído		472,2970

464	Tetrahidrofuran-3-carboxaldehído		500,2865
465	Benzaldehído		506,2785
466	Picolinaldehído		507,2712
467	1-Metil-2-imidazolcarboxaldehído		510,2865
468	<i>m</i> -Tolualdehído		520,2944
469	<i>o</i> -Tolualdehído		520,2950
470	<i>p</i> -Tolualdehído		520,2921
471	Fenilacetaldehído		520,2942
472	2-fluorobenzaldehído		524,2708
473	3-fluorobenzaldehído		524,2668

474	4-fluorobenzaldehído		524,2665
475	3-metoxibenzaldehído		536,2888
476	3-clorobenzaldehído		540,2387
477	1-acetil-4-piperidona		541,3156

Ejemplos 478-5035 Parte A

Una mezcla de 2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (preparado como se ha descrito en las Partes A-I del Ejemplo 2, 3,00 g, 10,5 mmoles), 1-bromo-3-cloropropane (1,82 g, 11,6 mmoles), y carbonato de cesio (10,27 g, 31,53 mmoles) en DMF (50 ml) se calentó a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. La suspensión se vertió en una solución de cloruro de sodio (200 g) en agua (800 ml). Después de 6 horas se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración. El precipitado se disolvió en diclorometano/cloroformo, se secó con sulfato de magnesio, y se filtró. El filtrado se usó en la siguiente reacción.

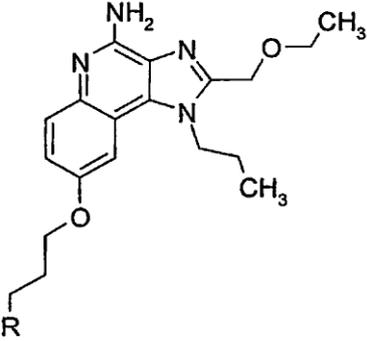
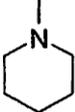
15 Parte B

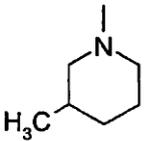
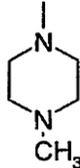
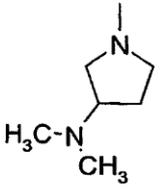
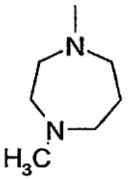
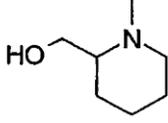
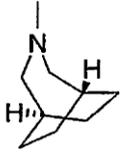
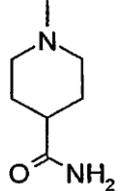
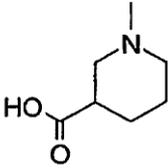
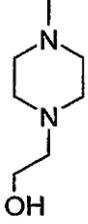
Se añadió mCPBA (pureza del 60%, 3,3 g, 11,5 mmoles) en porciones al filtrado deseado de la Parte A a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió hidróxido de amonio concentrado, seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,20 g, 11,5 mmoles) en pequeñas porciones. Después de 2 horas se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio al 1% y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio al 1% (2 x 75 ml). Las fases acuosas se combinaron, y la combinación se extrajo con diclorometano (1 x 100 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 0-25% CMA en cloroformo) para proporcionar 2,4 g de 8-(3-cloropropoxi)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina.

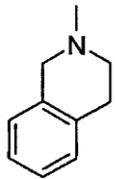
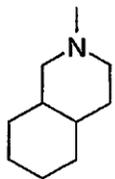
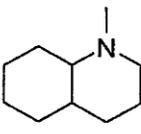
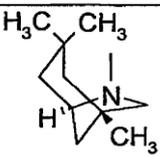
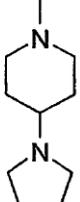
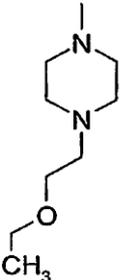
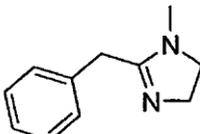
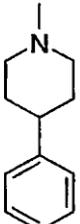
Parte C

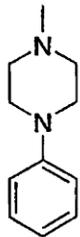
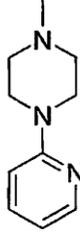
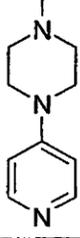
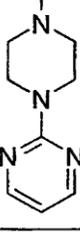
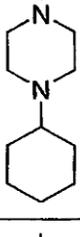
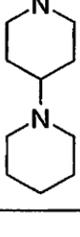
Una amina (0,15 mmoles, 1,5 equivalentes) de la tabla siguiente se añadió a un tubo de ensayo que contenía 8-(3-cloropropoxi)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (38 mg, 0,10 mmoles) y carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml). Los tubos de ensayo se taparon y se calentaron a 70 °C durante 16 horas, después a 85 °C durante 6 horas. Después de filtrar las mezclas de reacción, el disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío. Los compuestos se purificaron usando el método descrito en los Ejemplos 376-386. La tabla siguiente muestra la amina añadida a cada tubo, la estructura del compuesto resultante y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

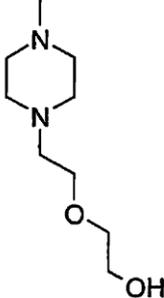
Ejemplos 478-503

			
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
478	Ninguno	 Cl	377,1718
479	Piperidina		426,2886

480	3-Metilpiperidina		440,3015
481	1-Metilpiperazina		441,3000
482	3-(Dimetilamino)pirrolidina		455,3170
483	N-Metilhomopiperazina		455,3141
484	2-piperidinametanol		456,2928
485	3-Azabicyclo[3,2,2]nonano		466,3185
486	Isonipecotamida		469,2953
487	Ácido nipecótico		470,2718
488	N-(2-hidroxi-etil)piperazina		471,3096

489	1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolina		474,2879
490	Decahidroisoquinolina		480,3345
491	Decahidroquinolina		480,3343
492	1,3,3-Trimetil-6-azabicyclo[3,2,1]octano		494,3507
493	4-(1-pirrolidinil)-piperidina		495,3468
494	1-(2-etoxietil)piperazina		499,3405
495	2-bencil-2-imidazolina		501,3005
496	4-fenilpiperidina		502,3179

497	1-fenilpiperazina		503,3112
498	1-(2-Piridil)piperazina		504,3083
499	1-(4-Piridil)piperazina		504,3085
500	1-(2-Pirimidil)piperazina		505,3041
501	1-ciclohexilpiperazina		509,3608
502	4-Piperidinopiperidina		509,3599

503	1-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil]piperazina		515,3372
-----	---------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	----------

Ejemplos 504-522

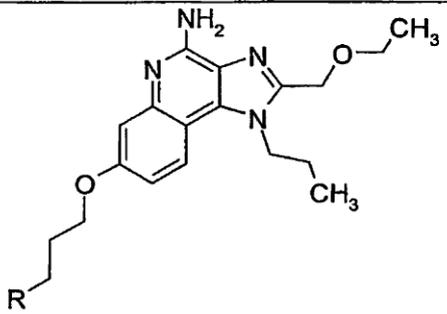
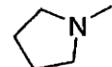
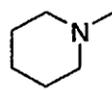
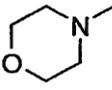
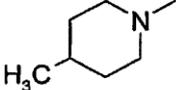
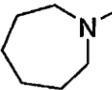
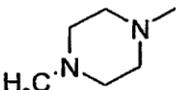
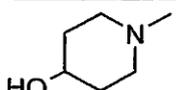
5 Parte A

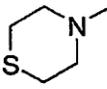
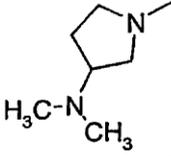
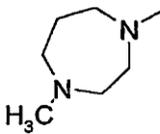
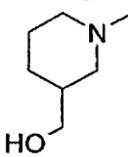
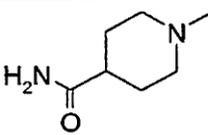
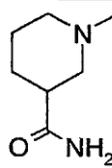
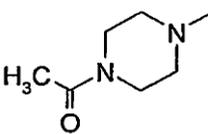
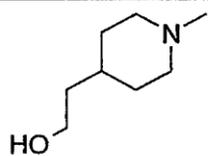
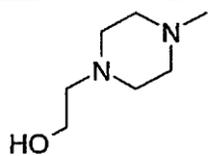
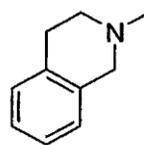
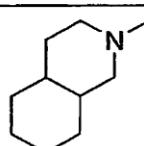
Una mezcla de clorhidrato de 4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (preparado usando una modificación del procedimiento descrito en las Partes A y B del Ejemplo 51, 2,5 g, 7,4 mmoles), 1-cloro-3-yodopropane (1,7 g, 8,2 mmoles), y carbonato de potasio (3,1 g, 22 mmoles) en DMF (25 ml) se agitó durante la noche, después se añadió trietilamina (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 8 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se añadió hidróxido de sodio sólido para ajustar la mezcla a pH 14. La mezcla se extrajo con cloroformo (300 ml seguido por 3 x 75 ml). Las capas orgánicas se eliminaron y la capa acuosa se ajustó a pH 10 con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. Se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración. El sólido se sometió a las condiciones de reacción iniciales y, esta vez, se añadió metanol (25 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se añadieron carbonato de potasio (1 g) y 1-cloro-3-bromopropano (1 ml). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el metanol se eliminó a presión reducida. La solución se vertió sobre agua (300 ml) y se añadió cloruro de sodio (200 g), provocando la formación de un precipitado en un plazo de 30 minutos. Después de 1 hora, el precipitado se filtró, se disolvió en una mínima cantidad de cloroformo, y se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 0-15% CMA en cloroformo) para dar 900 mg de 7-(3-cloropropoxi)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina.

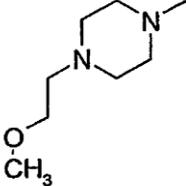
Parte B

Una amina (0,2 mmoles, 2,0 equivalentes) de la tabla siguiente se añadió a un tubo de ensayo que contenía 7-(3-cloropropoxi)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (38 mg, 0,10 mmoles) y carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml). Los tubos de ensayo se taparon y se calentaron a 90 °C durante 10 horas. Después de filtrar las mezclas de reacción, el disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío. Los compuestos se purificaron usando el método descrito en los Ejemplos 376-386. La tabla siguiente muestra la amina añadida a cada tubo, la estructura del compuesto resultante y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplos 504-522

			
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
504	Pirrolidina		412,2679
505	Piperidina		426,2837
506	Morfolina		428,2685
507	4-Metilpiperidina		440,2992
508	Hexametileneimina		440,2983
509	1-Metilpiperazina		441,2997
510	4-hidroxipiperidina		442,2843

511	Tiomorfolina		444,2455
512	3-(Dimetilamino)pirrolidina		455,3094
513	<i>N</i> -Metilhomopiperazina		455,3110
514	3-(Hidroximetil)piperidina		456,2964
515	Isonipecotamida		469,2969
516	Nipecotamida		469,2942
517	1-Acetilpiperazina		469,2945
518	4-Piperidinaetanol		470,3167
519	<i>N</i> -(2-hidroxietil)piperazina		471,3084
520	1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina		474,2891
521	Decahidroisoquinolina		480,3346

522	1-(2-Metoxietil)piperazina		485,3240
-----	----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	----------

Ejemplos 523-550

5 Parte A

Una solución de cloruro de metoxiacetilo (7,0 g, 64,5 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a una solución en agitación de 6-(benciloxi)-*N*^t-propilquinolina-3,4-diamina (preparada como se ha descrito en las Partes A-F del Ejemplo 2, aproximadamente 58,7 mmoles) en diclorometano (300 ml) a temperatura ambiente. Después de una hora, el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido, que se disolvió en etanol (300 ml). Tras añadir una disolución acuosa de carbonato de potasio al 2% (100 ml), la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida, después se repartió entre diclorometano (300 ml) y una disolución acuosa de carbonato de potasio al 2% (100 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, elución en secuencia con metanol a 4% después 7% en diclorometano) para dar 18,2 g de un sólido de color negro que se usó en la siguiente etapa.

20 Parte B

Se añadió mCPBA (pureza del 60%, 15,7 g, 54,8 mmoles) en pequeñas porciones a una solución del material de la Parte A (18,0 g, 49,8 mmoles) en diclorometano (200 ml). Una vez que la reacción se hubo completado, se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio al 2% y la mezcla se agitó intensamente. Se formó una emulsión, y se añadieron cloroformo y agua. Después de dos horas, la mezcla se extrajo varias veces con cloroformo. La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. El filtrado se usó en la siguiente etapa.

25 Parte C

Se añadió isocianato de tricloroacetilo (6,5 ml, 54,8 mmoles) lentamente al filtrado en agitación de la Parte B. Después de 4 horas, se añadió más cantidad de isocianato y la solución se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (400 ml). Se añadió hidróxido de amonio concentrado (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio al 2% (300 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa, una emulsión, se extrajo varias veces con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color marrón oscuro que se usó en la siguiente etapa.

35 Parte D

Una mezcla del material de la Parte C y paladio al 10% sobre carbono en etanol/metanol (600 ml) se hidrogenó en un equipo Parr a $2,1 \times 10^5$ Pa (30 psi) durante 72 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trató con una disolución acuosa de carbonilo de sodio al 2% (300 ml), después se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar a pH 1. Una vez que se hubo disuelto la mayor parte del sólido, el pH de la solución se ajustó a pH 7 con carbonato de sodio, ocasionando la formación de un precipitado. La mezcla se agitó durante la noche. El sólido se aisló mediante filtración y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

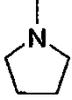
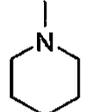
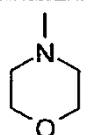
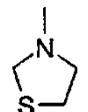
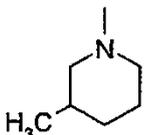
45 Parte E

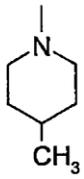
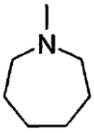
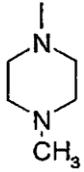
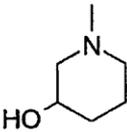
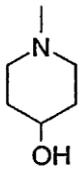
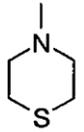
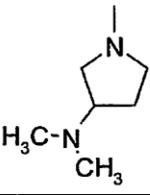
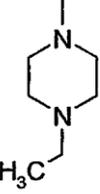
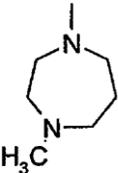
Una mezcla del material de la Parte D (2,5 g, 8,7 mmoles), 1-bromo-3-cloropropane (0,94 ml, 9,6 mmoles), y carbonato de cesio (5,7 g, 17,4 mmoles) en DMF (50 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una cantidad adicional de carbonato de cesio (1 equivalente) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre una solución de cloruro de sodio (250 g) en agua (800 ml). Después de 20 minutos se formó un precipitado, que se aisló mediante filtración. El sólido se disolvió en cloroformo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con 0-30% de una solución en diclorometano de metanol al 20% en diclorometano) para dar 1,18 g de 8-(3-cloropropoxi)-2-(metoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina que contenía algunas impurezas.

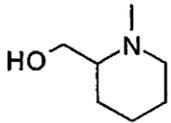
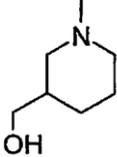
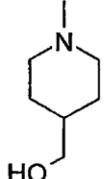
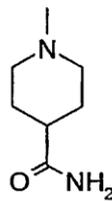
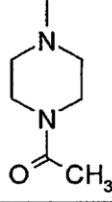
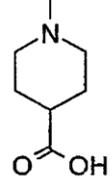
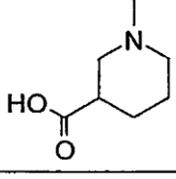
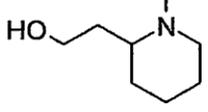
Parte F

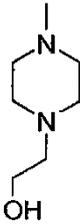
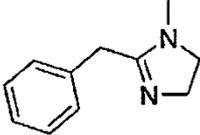
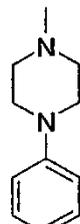
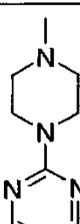
Una amina (0,15 mmoles, 1,5 equivalentes) de la tabla siguiente se añadió a un tubo de ensayo que contenía 8-(3-cloropropoxi)-2-(metoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (36 mg, 0,10 mmoles) y carbonato de potasio (55 mg, 0,40 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml). Los tubos de ensayo se taparon y se calentaron a 90 °C durante 16 horas. Después de filtrar las mezclas de reacción, el disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío. Los compuestos se purificaron usando el método descrito en los Ejemplos 376-386. La tabla siguiente muestra la amina añadida a cada tubo, la estructura del compuesto resultante y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

Ejemplos 523-550

Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
523	Ninguno		363,1563
524	Pirrolidina		398,2574
525	Piperidina		412,2709
526	Morfolina		414,2532
527	Tiazolidina		416,2142
528	3-Metilpiperidina		426,2871

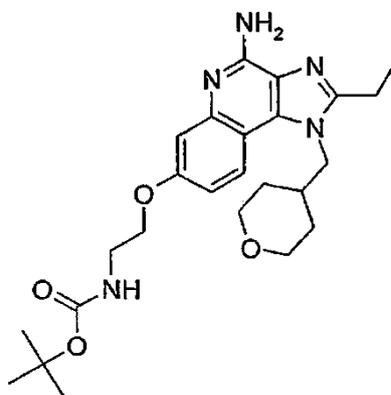
529	4-Metilpiperidina		426,2856
530	Hexametileneimina		426,2835
531	1-Metilpiperazina		427,2804
532	3-hidroxipiperidina		428,2652
533	4-hidroxipiperidina		428,2681
534	Tiomorfolina		430,2297
535	3-(Dimetilamino)pirrolidina		441,2975
536	<i>N</i> -etilpiperazina		441,2952
537	<i>N</i> -Metilhomopiperazina		441,2940

538	2-piperidinametanol		442,2831
539	3-(Hidroximetil)piperidina		442,2821
540	4-(Hidroximetil)piperidina		442,2847
541	Isonipecotamida		455,2816
542	1-Acetilpiperazina		455,2813
543	Ácido isonipecótico		456,2655
544	Ácido nipecótico		456,2640
545	2-Piperidinaetanol		456,3009

546	4-Piperidinaetanol		456,3000
547	<i>N</i> -(2-hidroxietyl)piperazina		457,2939
548	2-bencil-2-imidazolina		487,2834
549	4-fenilpiperazina		489,3026
550	1-(2-Pirimidil)piperazina		491,2915

Ejemplo 551

- 5 2-[[4-amino-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il] oxi] etilcarbamato de *terc*-butilo



Parte A

Se añadió hidróxido de amonio (1 l) a una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato de metilo (20 ml, 150 mmoles) en metanol (500 ml), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de hidróxido de amonio (500 ml), y la reacción se agitó durante cuatro días más. El metanol se eliminó a presión reducida. Se añadió cloruro de sodio a la capa acuosa, que se extrajo con cloroformo (3 x 150 ml). La combinación de extractos se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 11,4 g de tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

Parte B

Una solución de tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxamida (11,4 g, 88,3 mmoles) en THF (441 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de aluminio y litio (10,0 g, 265 mmoles) en seis porciones durante un periodo de diez minutos. El matraz de reacción se purgó con nitrógeno entre las adiciones. Cuando cesó el desprendimiento de burbujas en la mezcla de reacción, esta se calentó a temperatura de reflujo durante seis horas. Después la reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió acetato de etilo gota a gota hasta que cesó el desprendimiento de burbujas. A continuación se añadió metanol gota a gota hasta que cesó el desprendimiento de burbujas. Se añadieron sucesivamente agua (10 ml), disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (10 ml), y agua (30 ml). La fracción orgánica se decantó, y el sólido remanente de color gris se lavó con cloroformo. La combinación de fracciones orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilarnina.

Parte C

Se suspendió 7-(benciloxi)-3-nitroquinolin-4-ol (12,3 g, 41,6 mmoles) en DMF (83 ml). Se añadió oxiclورو de fósforo (4,2 ml, 45 mmoles) en una porción, y la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 minutos. La solución se dejó enfriar hasta 40 °C, momento en el que se vertió sobre una mezcla de hielo y agua (volumen total 400 ml) dando como resultado un precipitado de color castaño. El precipitado se filtró y se lavó con agua. Tras secar, el sólido se disolvió en diclorometano y se separó el agua residual. La fracción orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y sulfato de magnesio anhidro (una mezcla de aproximadamente 50/50). La fracción orgánica se filtró al interior de un matraz de reacción (el volumen total de capa orgánica con 7-(benciloxi)-3-cloro-4-nitroquinolina es de aproximadamente 425 ml). El matraz se enfrió a 8 °C y se añadió trietilamina (11,6 ml, 83,0 mmoles). Se añadió (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamina (6,0 g, 52 mmoles) en diclorometano (50 ml) gota a gota a la mezcla. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (200 ml) seguido de agitación durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la fracción orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La recristalización en 2-propanol dio como resultado 14,1 g de 7-(benciloxi)-3-nitro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)quinolin-4-amina en forma de un polvo de color amarillo.

Parte D

7-(Benciloxi)-3-nitro-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)quinolin-4-amina (14,1 g, 35,6 mmoles) y platino al 5% sobre carbono (2,0 g) se añadieron a un recipiente Parr. Los sólidos se cubrieron con acetonitrilo (200 ml) y se introdujeron en un hidrogenador. El recipiente se desgasificó tres veces, después se purgó con $3,4 \times 10^5$ Pa (50 psi) de hidrógeno y se dejó en agitación durante 3 horas, rellenando el hidrógeno según la necesidad. Después de 6 horas, el catalizador se eliminó mediante filtración a través del agente de filtración CELITE. El CELITE se lavó con acetonitrilo hasta que el filtrado salió transparente (~ 300 ml). El disolvente se evaporó hasta el volumen 'A a presión reducida y se enfrió a 8 °C. Se añadió cloruro de propionilo (3,15 ml, 35,6 mmoles) gota a gota a la solución durante 3 minutos. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 16 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo. El secado al vacío durante 1 hora dio como resultado 14,2 g de diclorhidrato de *N*-(7-(benciloxi)-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]quinolin-3-il)propanamida en forma de un sólido de color castaño.

Parte E

El diclorhidrato de *N*-(7-(benciloxi)-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]quinolin-3-il)propanamida (14,2 g, 31,1 mmoles) se suspendió en etanol (150 ml) y se diluyó con agua (50 ml). Se añadió carbonato de potasio (12,3 g, 89 mmoles) en agua (15 ml) y la reacción se agitó hasta su disolución (~30 minutos). La reacción se calentó a continuación a 60 °C durante 16 horas. El etanol se evaporó a presión reducida y el agua remanente se extrajo con diclorometano. La fracción orgánica se lavó sucesivamente con agua seguido por una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La recristalización en acetonitrilo dio como resultado 8,4 g de 7-(benciloxi)-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina en forma de un polvo de color castaño.

Parte F

7-(Benciloxi)-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (8,3 g, 20,7 mmoles) se añadió a un recipiente Parr que contenía paladio al 10% sobre carbono (1,5 g) humedecido con acetonitrilo. Se añadió metanol (160 ml) y el recipiente se introdujo en el hidrogenador. El recipiente se desgasificó tres veces y se purgó con $3,4 \times$

10⁵ Pa (50 psi) de hidrógeno. El recipiente se dejó en agitación durante 16 horas, rellenando el hidrógeno según la necesidad. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. El catalizador se lavó con cloroformo/metanol 3:1. Los filtrados se combinaron. La evaporación a presión reducida dio como resultado 6,1 g de 2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol en forma de un sólido de color gris.

5 Parte G

El material se preparó usando el método general descrito en la Parte A del Ejemplo 390. Se usó 2-yodoetilcarbamato de *terc*-butilo (5,26 g, 19,4 mmoles durante 24 horas, después 1 g, 3,70 mmoles después de 72 horas), en lugar de 3-yodopropilcarbamato de *terc*-butilo. La purificación mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (elución en gradiente con CMA 2-25% CMA en cloroformo), seguido por recristalización en acetonitrilo dio como resultado 2,34 g de 2-[[2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de escamas de color blanco.

15 Parte H

2-[[2-Etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo (2,3 g, 5,06 mmoles) se suspendió en acetato de etilo (20 ml). Se añadió ácido prático al 32% en ácido acético (1,06 ml, 5,06 mmoles) en una porción, y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. Se añadieron 0,250 ml más de solución de ácido peracético (1,19 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 hora más. Se añadió metabisulfito de sodio (1,2 g, 6,33 mmoles) en agua (2,5 ml) durante 3 minutos y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se interrumpió el calentamiento, y la reacción se llevó a pH 10 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (~ 10 ml). La suspensión lechosa se enfrió en un baño de hielo y a continuación se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó durante 1 hora. Se aislaron aproximadamente 2,0 g de 2-[[2-etil-5-oxido-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color crema, quedando aún agua.

25 Parte I

El 2-[[2-etil-5-oxido-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo (húmedo de la etapa anterior) se suspendió en diclorometano (25 ml) e hidróxido de amonio (25 ml). Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,810 g, 4,25 mmoles) en una porción y la reacción se agitó durante 16 horas. Las capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo con diclorometano. La combinación de fracciones orgánicas se lavó con agua, a continuación con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fracción orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 2-20% en cloroformo) para dar 1,8 g de 2-[[4-amino-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color blanco. La recristalización de una pequeña porción en acetonitrilo proporcionó una muestra analítica en forma de un sólido de color blanco, *mp* 200-201 °C.

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,34 (q, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,91 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,54-1,36 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);

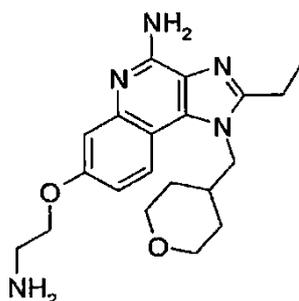
45 RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,0, 155,7, 153,7, 152,0, 146,6, 132,9, 125,1, 121,2, 111,5, 109,1, 108,2, 77,7, 66,6, 66,2, 49,6, 35,7, 29,6, 28,2, 20,1, 12,1;

MS (APCI) *m/z* 470,3 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₅H₃₅N₅O₄: C, 63,95; H, 7,51; N, 14,91. Encontrado: C, 63,80; H, 7,54; N, 15,06.

50 Ejemplo 552

Diclorhidrato de 7-(2-Aminoetoxi)-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



El 2-[[4-amino-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato (1,8 g, 3,83 mmoles) se añadió a cloruro de hidrógeno etanólico 4,0 M (13 ml) y la reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. La suspensión lechosa solidificó al cabo de 20 minutos. Se añadió etanol (10 ml) para soltar el sólido. Después de 1 hora, se retiró el calentamiento y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La filtración dio como resultado 1,3 g de diclorhidrato de 7-(2-aminoetoxi)-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color blanco, *mp* 238 °C, descomposición.

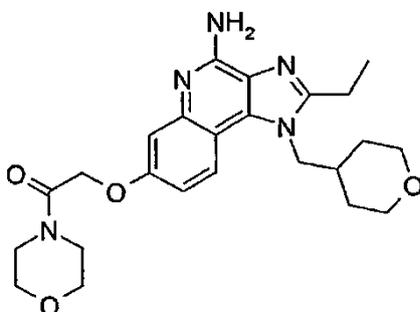
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,24 (s, 1H), 8,75 (br s, 2H), 8,43 (br s, 3H), 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 4,50-4,47 (m, 2H), 4,36 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,36-3,23 (m, 2H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,99 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,13-1,94 (m, 1H), 1,59-1,40 (m, 4H), 1,40 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,3, 157,4, 148,9, 135,5, 135,3, 123,5, 122,9, 114,0, 106,9, 102,1, 66,5, 64,7, 49,9, 38,1, 35,6, 29,4, 20,2, 11,6;

MS (EST) *m/z* 370,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 553

2-Etil-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



Parte A

Se añadió mCPBA (2,0 g de 60%, 6,97 mmoles) a una solución de 7-benciloxi-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (2,8 g, 6,97 mmoles) en cloroformo (50 ml). Después de 30 minutos se añadió un equivalente adicional de mCPBA y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más. Se añadió hidróxido de amonio (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,33 g, 6,97 mmoles) en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, la combinación se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (cartucho 40+M eluyendo con un gradiente de CMA 2 a 25% en cloroformo). El residuo se combinó con acetonitrilo y se dejó reposar durante la noche. Se aisló un sólido mediante filtración, que se enjuagó con acetonitrilo para proporcionar 1,96 g de 7-benciloxi-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color castaño.

Parte B

Una mezcla de 7-benciloxi-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (1,76 g, 4,23 mmoles), paladio sobre carbono (1 g), y etanol (50 ml) se agitó bajo presión de hidrógeno (3,4 x 10⁵ Pa, 50 psi) en un equipo Parr 2 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (75 ml) y después se filtró a través de una capa del agente de filtración CELITE. La torta de filtro de enjuagó con metanol al 25% en cloroformo (400 ml). La combinación de filtrados se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. Este material se suspendió con metanol, se aisló mediante filtración, y se secó al vacío para proporcionar 0,98 g de 4-amino-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol.

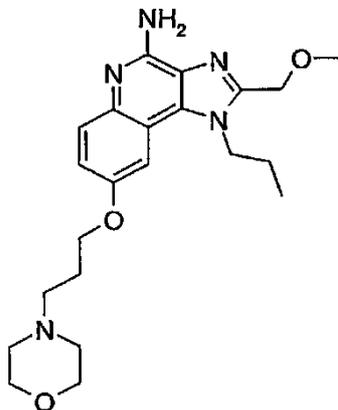
Parte C

Una mezcla de 4-amino-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (500 mg, 1,53 mmoles), 2-bromo-1-(morfolin-4-il)etanona (351 mg, 1,69 mmoles), carbonato de cesio (1,5 g, 4,59 mmoles) y DMF anhidro se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre agua (350 ml), y a continuación se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La combinación de capas orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (eluyendo con un gradiente de metanol 0 a 8%

en diclorometano). El producto se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 362 mg de 2-etil-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color blanco, mp 245-247 °C. Anal. calc. para C₂₄H₃₁N₅O₄: C, 63,56; H, 6,89; N, 15,44. Encontrado: C, 63,20; H, 6,78; N, 15,31.

5 Ejemplo 554

2-Metoximetil-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



10

Parte A

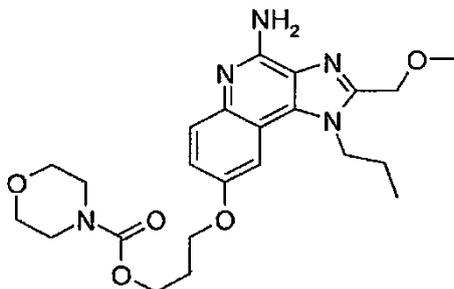
Se añadió carbonato de cesio (5,7 g, 17,4 mmoles, 2 eq) a una mezcla de 8-hidroxi-2-metoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (2,5 g, 8,7 mmoles, 1 eq), preparada como se ha descrito en los Ejemplos 523-550 Partes A - D, 1-bromo-3-cloropropano (0,94 ml, 9,6 mmoles, 1,1 eq), y 50 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba incompleta. Se añadió más cantidad de carbonato de cesio (2,85 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción era completa, y la mezcla de reacción se vertió en una solución de salmuera (250 g de cloruro de sodio en 800 ml de agua desionizada). Después de 20 minutos, un material de color marrón/negro precipitó y se filtró. El material sólido se disolvió en cloroformo, se secó con sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (20:80) en diclorometano de 0:100 a 30:70). La combinación de fracciones se concentró, se disolvió en diclorometano y metanol, y se concentró a presión reducida para dar 1,18 g de 8-(3-cloropropoxi)-2-metoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina.

25 Parte B

Se añadieron carbonato de potasio (530 mg, 3,84 mmoles), morfolina (92 mg, 1,06 mmoles), y 8-(3-cloropropoxi)-2-metoximetil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (350 mg, 0,96 mmoles) a 15 ml de DMF y se calentaron a 50 °C durante 18 horas. El análisis mediante LC/MS indicó la presencia de dos picos, y la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en 500 ml de agua desionizada. Después de tres horas no se observó precipitación. Se añadió cloruro de sodio (250 g) a la mezcla, y la mezcla se agitó intensamente durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración, se disolvió en diclorometano, y se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (20:80) en diclorometano de 0:100 a 40:60). El material resultante se concentró a presión reducida, se cristalizó en acetonitrilo, y se secó al vacío a nivel alto para dar 36 mg de 2-metoximetil-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de cristales de color castaño, mp 193-196 °C. Anal. calc. para C₂₂H₃₁N₅O₃: C, 63,90; H, 7,56; N, 16,94. Encontrado: C, 63,58; H, 7,76; N, 17,28.

Ejemplo 555

40 Morfolina-4-carboxilato de 3-[[4-Amino-2-(metoximetil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-il]oxi]propilo



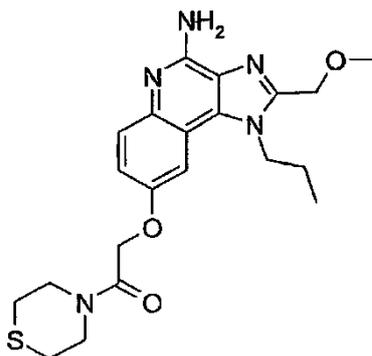
Se aisló un segundo producto después de la purificación cromatográfica del Ejemplo 554; se aislaron 92 mg de morfolina-4-carboxilato de 3-([4-amino-2-(metoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-8-il]oxi)propilo en forma de cristales de color amarillo pálido, pf 173-174 °C.

5

Anal. calc. para C₂₃H₃₁N₅O₅: C, 60,38; H, 6,83; N, 15,31. Encontrado: C, 60,12; H, 7,09; N, 15,44.

Ejemplo 556

10 2-(Metoximetil)-8-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina



15 Se añadió carbonato de cesio (1,7 g, 5,22 mmoles, 3 eq) a una mezcla de 4-(bromoacetil)tiomorfolina (468 mg, 2,09 mmoles, 1,2 eq, preparada de acuerdo con el método descrito en la Parte C del Ejemplo 30) y 8-hidroxi-2-metoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (500 mg, 1,74 mmoles, 1,0 eq) en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se mantuvo durante 14 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con 50 ml de diclorometano, se concentró a presión reducida, y se filtró para dar el material bruto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (20:80) en diclorometano de 0:100 a 40:60), se concentró a presión reducida, y se cristalizó en acetonitrilo para dar 231 mg de 2-(metoximetil)-8-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color crema, pf 214-216 °C.

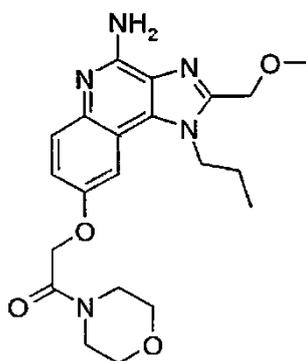
20

25 Anal. calc. para C₂₁H₂₇N₅O₃S: C, 58,72; H, 6,34; N, 16,30. Encontrado: C, 58,60; H, 6,48; N, 16,41.

25

Ejemplo 557

2-(Metoximetil)-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

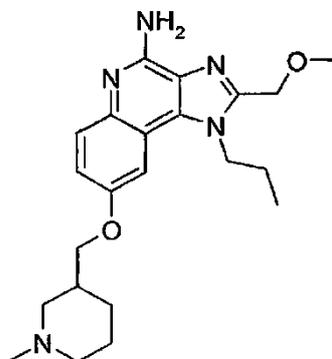


30

35 Se añadió carbonato de cesio (1,7 g, 5,25 mmoles, 3 eq) a una mezcla de 2-bromo-1-morfolin-4-il-etanona (400 mg, 1,92 mmoles, 1,1 eq), 8-hidroxi-2-metoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (500 mg, 1,75 mmoles, 1,0 eq), y DMF anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se mantuvo durante la noche. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un aceite oscuro. El aceite oscuro se disolvió en diclorometano, se filtró, se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (20:80) en diclorometano de 0:100 a 40:60), y se cristalizó en acetonitrilo para dar 356 mg de 2-(metoximetil)-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color crema, pf 201-204 °C.

40

Anal. calc. para C₂₁H₂₇N₅O₄: C, 61,00; H, 6,58; N, 16,94. Encontrado: C, 60,82; H, 6,51; N, 16,86.

Ejemplo 5582-Metoximetil-8-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina

5

Se añadió carbonato de potasio (1,48 g, 10,75 mmoles), clorhidrato de 3-clorometil-1-metil-piperidina (483 mg, 2,62 mmoles), yoduro de sodio (100 mg, 0,66 mmoles), y 8-hidroxi-2-metoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (500 mg, 1,75 mmoles) en acetona y se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. No se detectó el producto deseado y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, se disolvió en DMF, y se calentó a 90 °C durante la noche. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite oscuro. El aceite se disolvió en diclorometano, se filtró, se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (eluido con un gradiente de CMA:cloroformo de 0:100 a 35:65), y se cristalizó en acetonitrilo para dar 160 mg de 2-metoximetil-8-(1-metil-piperidin-3-il-metoxi)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo de color castaño, pf 194-196 °C.

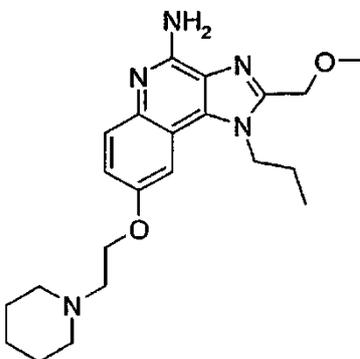
10

15

Anal. calc. para C₂₂H₃₁N₅O₂: C, 66,47; H, 7,86; N, 17,62. Encontrado: C, 66,27; H, 8,15; N, 17,74.

Ejemplo 559

20

2-Metoximetil-8-(2-piperidin-1-iletoxi)-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina

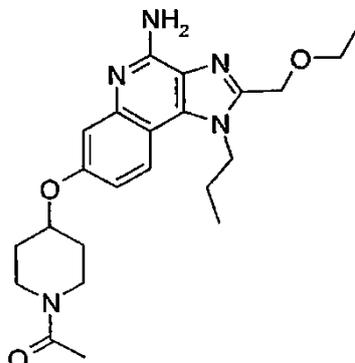
Se añadió carbonato de potasio (1,48 g, 10,75 mmoles), clorhidrato de *N*-(2-cloroetil)-piperidina (483 mg, 2,62 mmoles), yoduro de sodio (100 mg, 0,66 mmoles), y 8-hidroxi-2-metoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (500 mg, 1,75 mmoles) en acetona en forma de una suspensión y se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetona, y la combinación de filtrados se concentró a presión reducida para dar un sólido. El material sólido se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (eluyendo con un gradiente de CMA:cloroformo de 0:100 a 40:60). El material resultante se concentró a presión reducida y se cristalizó en acetonitrilo para dar 175 mg de 2-metoximetil-8-(2-piperidin-1-iletoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color castaño, pf 160-162 °C. Anal. calc. para C₂₂H₃₁N₅O₂ • 0,33 CH₃CN • 0,33 H₂O: C, 65,18; H, 7,90; N, 17,82. Encontrado: C, 65,18; H, 8,05; N, 18,10.

30

35

40

Ejemplo 560

7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

5

2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,500 g, 1,3 mmoles) se suspendió en diclorometano (13 ml). Se añadió anhídrido acético (0,122 ml, 1,3 mmoles) gota a gota a la suspensión y la mezcla se agitó durante 36 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (5 ml), y la reacción se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron, y la fracción orgánica se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 1-22% en cloroformo). El sólido amorfo resultante se trituró con acetonitrilo en ebullición. La filtración dio como resultado 0,270 g de 7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color crema, *pf* 178-179,5 °C.

15

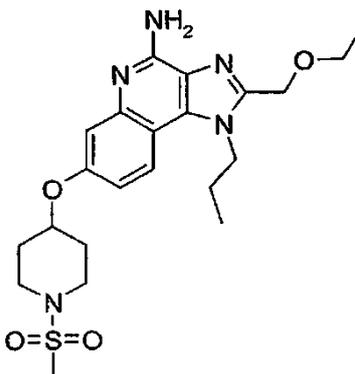
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 3,98-3,82 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 1H), 3,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,44-3,16 (m, 2H), 2,09-1,77 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,74-1,45 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H);

20 MS (MCI) *m/z* 426,2 (M + H)⁺;

Anal. calc. para C₂₃H₃₁N₅O₃: C, 64,92; H, 7,34; N, 16,46. Encontrado: C, 64,76; H, 7,64; N, 16,60.

Ejemplo 561

25

2-(Etoximetil)-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

30 Se usó el método general descrito en el Ejemplo 560 usando cloruro de metanosulfonilo (0,100 ml, 1,3 mmoles) en lugar de anhídrido acético. El tiempo de reacción se redujo a 2 horas. La filtración en acetonitrilo dio como resultado 0,381 g de 2-(etoximetil)-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido, *pf* 215-217 °C.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 3,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,46-3,32 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,94-1,71 (m, 4H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);

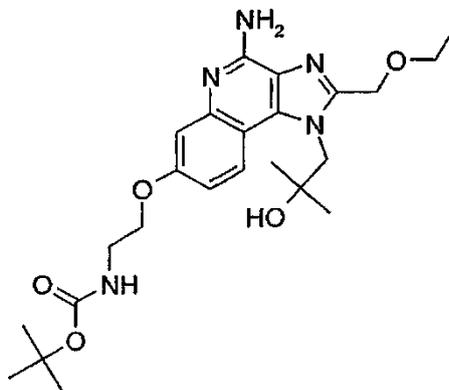
40 RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,7, 152,3, 148,1, 147,0, 133,3, 125,0, 121,5, 112,5, 110,0, 109,0, 70,7, 65,3, 64,2, 46,7, 42,6, 34,4, 29,8, 23,0, 14,9, 10,7;

MS (APCI) m/z 462,3 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₂H₃₁N₅O₄S: C, 57,25; H, 6,77; N, 15,17; %S, 6,95. Encontrado: C, 57,14; H, 7,04; N, 15,48; %S, 6,77.

5 Ejemplo 562

2-{{4-Amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-7-il] oxi} etilcarbamato de *terc*-butilo



10 Se usó una modificación de los métodos descritos en las Partes A-I del Ejemplo 2 para preparar 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol, usando respectivamente 3-benciloxianilina y 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de 4-benciloxianilina y propilamina.

15 Parte A

2-(Etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-7-ol (4,0 g, 12,7 mmoles) y carbonato de cesio (6,20 g, 19,0 mmoles) se suspendieron en DMF (100 ml). Se añadió 2-yodoetilcarbamato de *terc*-butilo (4,12 g, 15,2 mmoles) en DMF (27 ml), y la mezcla se calentó a 65 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 horas, el DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se capturó en diclorometano y se lavó repetidamente con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, CMA 2-30% en cloroformo) para dar, tras evaporación del disolvente, 2,9 g de 2-{{2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi}etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color castaño.

25 Parte B

El 2-{{2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi} etilcarbamato de *terc*-butilo (2,9 g, 6,32 mmoles) se disolvió en acetato de etilo (25 ml). Se añadió ácido peracético al 32% en ácido acético (1,99 ml, 9,48 mmoles) a la solución, y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas. Se añadieron 0,5 ml más de solución de ácido peracético (2,37 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución de metabisulfito de sodio en agua (1,5 g en 3,0 ml) en dos porciones, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A continuación se interrumpió el calentamiento, y la solución se llevó a pH 10 con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (15 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml), y se secó al vacío para dar 2,8 g de 2-{{2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-oxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi}etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de tipo papel con algo de agua remanente.

35 Parte C

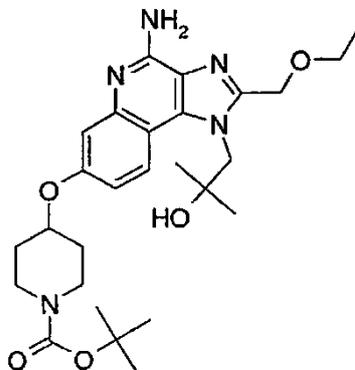
40 El 2-{{2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-oxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi}etilcarbamato de *terc*-butilo (2,8 g, 5,05 mmoles) se disolvió en diclorometano (35 ml) e hidróxido de amonio (25 ml). Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,962 g, 5,05 mmoles) en una porción, y la reacción se agitó durante 16 horas. Las capas se separaron y la fracción acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, CMA 2-25% en cloroformo) para proporcionar 1,95 g de 2-{{4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi}etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de cristales de color blanco.

45 RMN ¹H. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 7,02 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,01-4,73 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,61 (br s, 2H), 4,04 (t, *J*= 5,8 Hz, 2H), 3,50 (q, *J*= 7,0 Hz, 2H), 3,39-3,27 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,16 (br s, 6H), 1,13 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H);

MS (ESI) m/z 474,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 563

5 4-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Parte A

10 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (3,31 g, 10,5 mmoles), trifenilfosfina (3,43 g, 13,1 mmoles) y 4- hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,64 g, 13,1 mmoles) se suspendieron en THF (105 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,58 ml, 13,1 mmoles) gota a gota. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 1-28% CMA en cloroformo) para dar 3,32 g de 4-[[2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color castaño.

Parte B

20 A una solución en agitación de 4-[[2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2- metilpropil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il] oxil] piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,32 g, 6,66 mmoles) en cloroformo (70 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (2,29 g, 6,66 mmoles, basado en una pureza del 50%). Después de 30 minutos, se añadió hidróxido de amonio concentrado (35 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,27 g, 6,66 mmoles) en una porción y la agitación continuó durante 16 horas más. Las capas se separaron y la fracción orgánica se lavó con agua, después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fracción orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 2-28% en cloroformo), seguido por recristalización en acetonitrilo para dar 0,630 g de 4-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido cristalino de color castaño, *mp* 214-215 °C, descomposición.

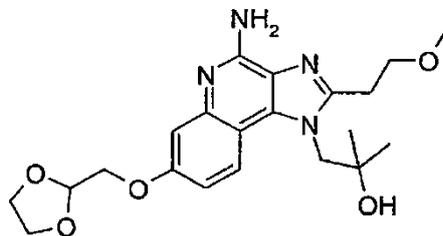
35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,04-4,74 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,70-4,53 (m, 3H), 3,79-3,64 (m, 2H), 3,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,28-3,12 (m, 2H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,16 (br s, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

MS (ESI) *m/z* 514,4 (M + H)⁺;

40 Anal. calc. para C₂₇H₃₉N₅O₅: C, 63,14; H, 7,65; N, 13,63. Encontrado: C, 62,79; H, 7,77; N, 13,41.

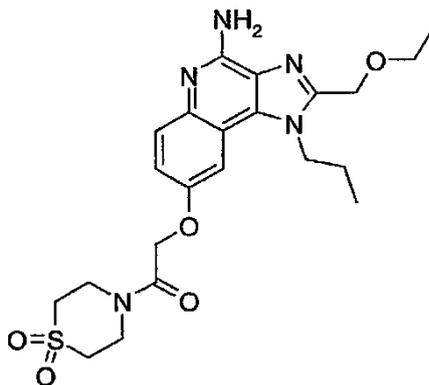
45

50

Ejemplo 5641-[4-Amino-7-(1,3-dioxolan-2-ilmetoxi)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol

5

[7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol se preparó de acuerdo con una modificación de los métodos descritos en las Partes A-H del Ejemplo 2, usando 3-benciloxianilina, 1-amino-2-metilpropan-2-ol, y cloruro de 3-metoxipropanoilo, respectivamente, en lugar de 4-benciloxianilina, propilamina, y cloruro de etoxiacetil. Se usaron los métodos generales descritos en las Partes H a J del Ejemplo 1 para convertir [7-benciloxi-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en 4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol. Una mezcla de 4-amino-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (375 mg, 1,13 mmoles), 2-bromometil-1,3-dioxolano (208 mg, 1,24 mmoles) y carbonato de potasio (312 mg, 2,26 mmoles) en DMF (15 ml) se calentó a 70 °C durante la noche. La temperatura se aumentó a 130 °C y se añadió más cantidad de 2-bromometil-1,3-dioxolano y carbonato de potasio durante 3 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se filtró para eliminar el sólido. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en diclorometano. De nuevo, el sólido se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en un sistema HORIZON BPFC (gel de sílice, elución en gradiente con metanol en diclorometano (20:80) 0-35% en diclorometano) seguido por recristalización en acetonitrilo proporcionó 20 mg de 1-[4-amino-7-(1,3-dioxolan-2-ilmetoxi)-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de cristales de color crema, *mp* 131,0-136,0 °C.

MS (APCI+) *m/z* 417 (M+H)⁺;Anal. calc. para C₂₁H₂₈N₄O₅•0,58 H₂O: C, 59,08; H, 6,89; N, 13,12. Encontrado: C, 59,08; H, 7,00; N, 13,18.Ejemplo 5658-[2-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-aminaParte A

La síntesis de 2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol se ha descrito en las Partes A-I del Ejemplo 2. Una mezcla de 2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (1,0 g, 3,5 mmoles), 4-(bromoacetil)tiomorfolina (941 mg, 4,2 mmoles, preparada a partir de tiomorfolina de acuerdo con el método descrito en la Parte C del Ejemplo 30), y carbonato de cesio (3,4 g, 10,5 mmoles) en DMF se calentó a 70 °C durante 6 horas, después a 50 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trató con diclorometano. Más sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se usó en la siguiente etapa.

45

Parte B

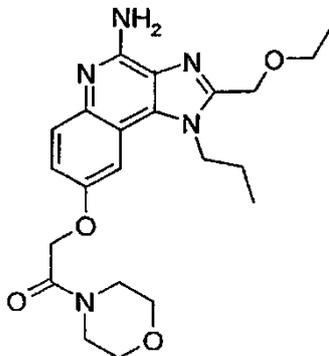
El filtrado de la Parte A se diluyó con diclorometano (400 ml). mCPBA (pureza del 60%, 3,50 g, 12,3 mmoles) se añadió en porciones a la solución en agitación. Después de 5 horas se añadió hidróxido de amonio concentrado (200 ml) en dos porciones. La mezcla se agitó intensamente, a medida que se añadía cloruro de *p*-toluenosulfonilo (805 mg, 4,2 mmoles) durante 10 minutos. Después de 1 hora, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio al 1% (2 x 100 ml). Las capas acuosas se combinaron, y la combinación se extrajo con cloroformo (6 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 0-35% en cloroformo) a continuación se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar 80 mg de 8-[2-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-2-oxoetoxi]-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color crema, *mp* 223,0-225,0 °C.

MS (APCI+) *m/z* 476 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₂H₂₉N₅O₅S: C, 55,56; H, 6,15; N, 14,73. Encontrado: C, 55,45; H, 6,14; N, 15,08.

Ejemplo 566

20 2-(Etoximetil)-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Parte A

mCPBA (pureza del 60%, 27,5 g, 95,9 mmoles) se añadió en pequeñas porciones durante un periodo de 20 minutos a 8-benciloxi-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina (30,0 g, 79,9 mmoles, preparada en las Partes A a H del Ejemplo 2) en diclorometano (400 ml). Después, la reacción se agitó durante dos horas, se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio al 1% (3 x 100 ml). La combinación de lavados acuosos se extrajo con cloroformo (200 ml), y la combinación de fracciones se secó con sulfato de magnesio y se filtró. Se añadió isocianato tricloroacetilo (18,0 g, 95,9 mmoles) gota a gota al filtrado y, a continuación, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió lentamente hidróxido de amonio concentrado (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con una disolución acuosa de carbonato de sodio al 1% (2 x 100 ml). La combinación de fracciones acuosas se extrajo con cloroformo (3 x 75 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, la combinación se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar un semisólido oscuro. El producto bruto se purificó con gel de sílice (1 kg, eluyendo sucesivamente con metanol al 2% en cloroformo y metanol al 5% en cloroformo) para proporcionar 22 g de 8-benciloxi-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color crema.

Parte B

Una dispersión de 8-benciloxi-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (22,0 g, 56,3 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (7,5 g) en etanol/metanol 50:50 (300 ml) se agitó bajo presión de hidrógeno en un equipo Parr a 3,4 x 10⁵ Pa (50 psi) durante tres días. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador, que se lavó con etanol/metanol (3 l) caliente. El filtrado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con metanol y se aisló mediante filtración para proporcionar 10,4 g de 4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol en forma de un sólido de color crema.

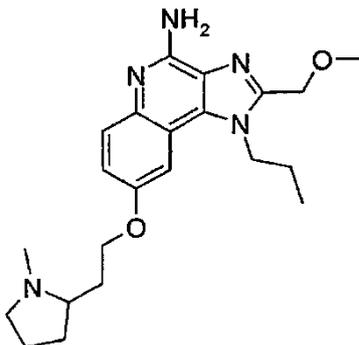
Parte C

Se añadió carbonato de cesio (1,62 g, 5,00 mmoles) a una solución de 2-bromo-1-morfolin-4-il-etanona (414 mg, 1,99 mmoles), 4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (500 mg, 1,66 mmoles), y DMF anhidro (20 ml). La solución de reacción se calentó a 75 °C durante la noche, se dejó enfriar, y se vertió sobre agua desionizada (300 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). La

combinación de fracciones orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (10:90) 0-35% en diclorometano). El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo para dar 333 mg de 2-(etoximetil)-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color crema, *mp* 196-197 °C. Anal. calc. para C₂₂H₂₉N₅O₄: C, 61,81; H, 6,84; N, 16,38. Encontrado: C, 61,72; H, 6,86; N, 16,62.

Ejemplo 567

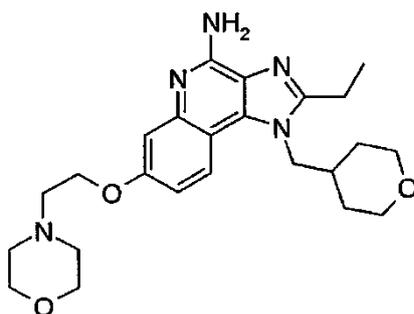
10 2-(Metoximetil)-8-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1-propil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina



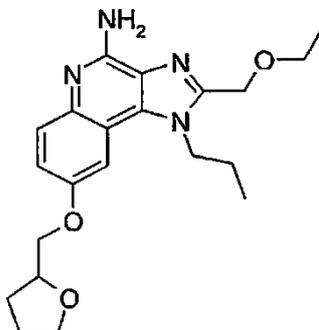
15 Se combinaron carbonato de potasio (1,48 g, 10,75 mmoles), clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1-metilpirrolidina (483 mg, 2,62 mmoles), yoduro de sodio (100 mg, 0,66 mmoles), y 8-hidroxi-2-metoximetil-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (500 mg, 1,75 mmoles) en acetona y se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Se añadió más cantidad de clorhidrato de 2-(2-cloroetil)-1- metilpirrolidina y carbonato de potasio, y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía
20 en un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de CMA:cloroformo de 0:100 a 25:75) seguido por recrystalización en acetonitrilo para dar 105 mg de 2-metoximetil-8-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etoxi]-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color crema, *mp* 155-157 °C. Anal. calc. para C₂₂H₃₁N₅O₂•0,25H₂O: C, 65,66; H, 7,90; N, 17,40. Encontrado: C, 65,66; H, 8,24; N, 17,26.

25 Ejemplo 568

2-Etil-7-(2-morfolin-4-iletexi)-1 -(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-4-amina



30 Se añadió carbonato de cesio (1,41 g, 4,32 mmoles) a una solución de clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (348 mg, 1,87 mmoles) y 4-amino-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (471 mg, 1,44 mmoles, preparado en las Partes A y B del Ejemplo 553) en DMF anhidro (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante la noche, se dejó enfriar, y se vertió sobre una disolución acuosa de carbonato de sodio al 1% (300 ml). La mezcla resultante se agitó durante dos horas y después se extrajo con cloroformo (4 x 100 ml). La combinación de fracciones orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión
35 reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (20:80) 0-40% en diclorometano). El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo y se secó al vacío para dar 393 mg de 2-etil-7-(2-morfolin-4-iletexi)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido de color crema, *mp* 230-232 °C. Anal. calc. para C₂₄H₃₃N₅O₃: C, 65,58; H, 7,57; N, 15,93. Encontrado: C, 65,48; H, 7,39; N, 15,91.

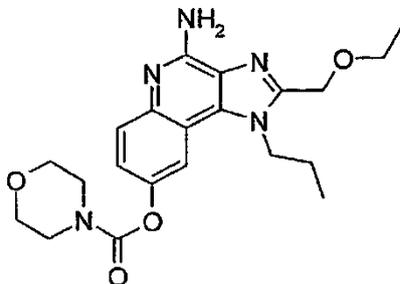
Ejemplo 5692-(Etoximetil)-1-propil-8-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

5

Se añadió carbonato de cesio (1,62 g, 5,00 mmoles) a una solución de bromuro de tetrahidrofurfurilo (330 mg, 1,99 mmoles) y 4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (500 mg, 1,66 mmoles, preparado en las partes A y B del Ejemplo 566) en DMF anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante la noche, se dejó enfriar, y se vertió sobre agua desionizada (300 ml). Después de 30 minutos de agitación se formó un precipitado de color marrón. Se añadió cloruro de sodio (100 g), y la mezcla resultante se agitó durante tres horas y después se filtró. El precipitado aislado se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON ITPFC (cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano (10:90) 0-35% en diclorometano). El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo y se secó al vacío a nivel alto para dar 429 mg de 2-(etoximetil)-1-propil-8-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina como un sólido esponjoso de color blanco, pf 178-179 °C. Anal. calc. para C₂₁H₂₈N₄O₃•0,25 H₂O: C, 64,84; H, 7,39; N, 14,40. Encontrado: C, 65,03; H, 7,75; N, 14,48.

10

15

Ejemplo 57020 Morfolina-4-carboxilato de 4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ilo

25

30

35

40

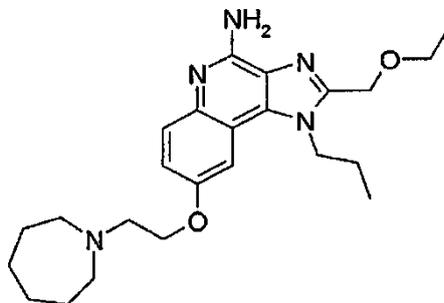
45

Se añadió carbonato de cesio (1,62 g, 5,00 mmoles) a una solución de 4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol (500 mg, 1,66 mmoles, preparado en las partes A y B del Ejemplo 566) en DMF anhidro (30 ml). La reacción se agitó durante diez minutos, y a continuación se añadió cloruro de 4-morfolinacarbonilo (275 mg, 1,83 g). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se vertió sobre agua desionizada (300 ml). La mezcla resultante se agitó durante una hora y después se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). La combinación de fracciones orgánicas se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (cartucho de sílice, eluyendo con un gradiente de CMA 0-20% en cloroformo). El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo y se secó al vacío para dar 606 mg de morfolina-4-carboxilato de 4-amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ilo en forma de un sólido cristalino de color blanco, pf 193-196 °C. Anal. calc. para C₂₁H₂₇N₅O₄: C, 61,00; H, 6,58; N, 16,94. Encontrado: C, 61,01; H, 6,51; N, 17,21.

35

40

45

Ejemplo 5718-(2-Azepan-1-iletóxi)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

5

Se siguieron los métodos de preparación y purificación descritos en la Parte C del Ejemplo 566, usando clorhidrato de 1-(2-cloroetil)azepano (395 mg, 1,99 mmoles) en lugar de 2-bromo-1-morfolin-4-iletanona, para proporcionar 275 mg de 8-(2-azepan-1-iletóxi)-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un sólido cristalino de color crema, *mp* 146-148 °C. Anal. calc. para C₂₄H₃₅N₅O₂: C, 67,74; H, 8,29; N, 16,46. Encontrado: C, 67,49; H, 8,47; N, 16,43.

10

Ejemplos 572 - 645Parte A

15

Un reactivo (0,11 mmoles, 1,1 equivalentes) de la tabla siguiente se añadió a un tubo de ensayo que contenía una solución de 7-(3-aminopropoxi)-2-(2-metoxietil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (36 mg, 0,10 mmoles, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 394) y trietilamina (0,028 ml, 0,20 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml). Los tubos se taparon y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío. Las mezclas de reacción se separaron mediante extracción líquido-líquido con soporte sólido de acuerdo con el siguiente procedimiento. Cada muestra se disolvió en cloroformo (1 ml) y se cargó sobre tierra de diatomeas previamente tratada con 600 µl de agua desionizada durante 20 minutos. Después de diez minutos, se añadió cloroformo (500 µl) para eluir el producto de la tierra de diatomeas hacia un pocillo de una placa de recogida. Transcurridos otros diez minutos, se repitió el proceso añadiendo más cantidad de cloroformo (500 µl). A continuación, el disolvente se eliminó mediante centrifugación al vacío.

20

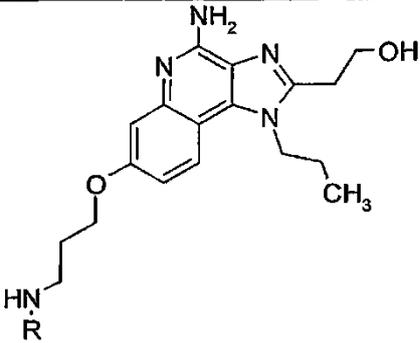
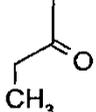
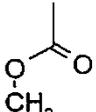
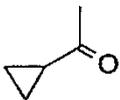
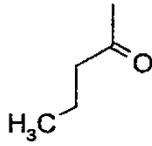
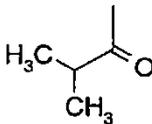
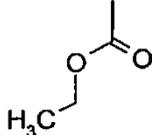
25

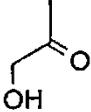
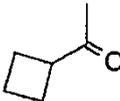
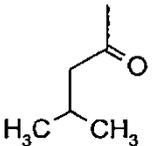
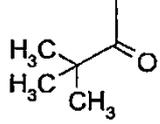
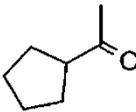
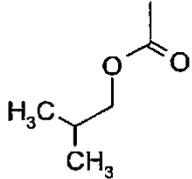
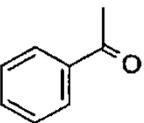
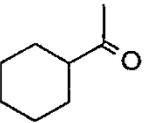
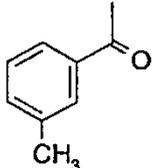
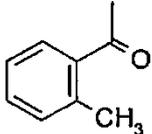
Parte B

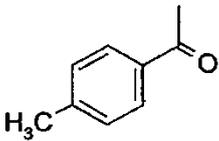
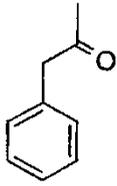
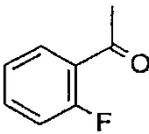
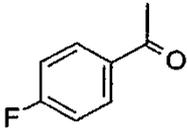
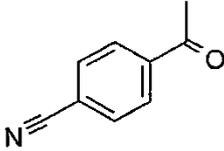
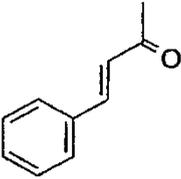
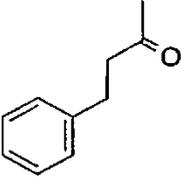
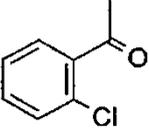
Se añadió diclorometano (1 ml) a tubos de ensayo que contenían las mezclas de reacción de la Parte A, y las mezclas resultantes se sometieron a sonicación hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos. Las soluciones resultantes se enfriaron a 0 °C, y se añadió a cada tubo de ensayo una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (130 µl, 0,13 mmoles), que se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos y después se agitaron en un vortizador durante 2,5 horas. Se añadieron metanol (0,5 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M (500 µl) a cada tubo, cada tubo se agitó en un vortizador durante 30 minutos. Los compuestos volátiles se eliminaron mediante centrifugación al vacío, y los compuestos se purificaron mediante HPLC prep usando el método descrito en el Ejemplos 376-386. La tabla siguiente muestra el reactivo añadido a cada tubo, la estructura del compuesto resultante y la masa observada precisa para la sal de trifluoroacetato aislada.

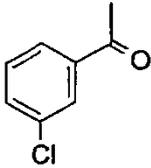
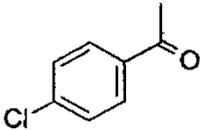
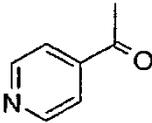
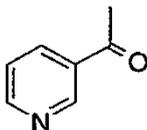
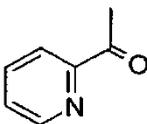
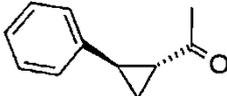
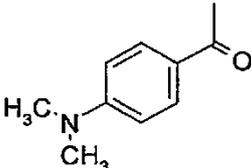
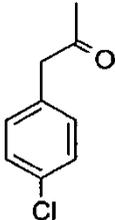
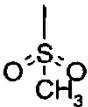
30

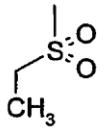
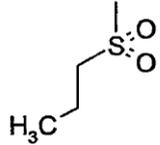
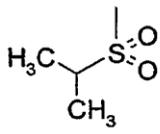
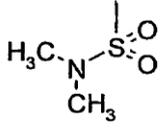
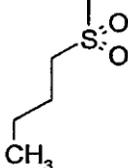
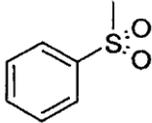
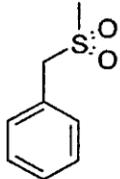
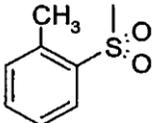
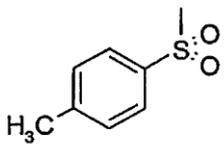
35

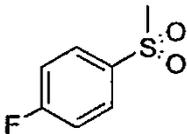
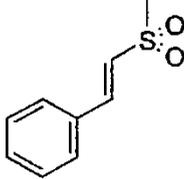
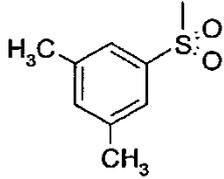
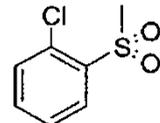
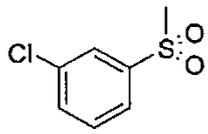
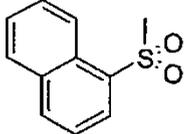
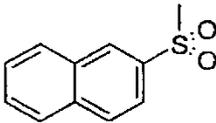
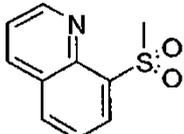
			
Ejemplo	Reactivo	R	Masa medida (M+H)
572	Nada - solamente material de partida	H	344,2116
573	Cloruro de propionilo		400,2354
574	Cloroformiato de metilo		402,2151
575	Cloruro de ciclopropanocarbonilo		412,2344
576	Cloruro de butirilo		414,2487
577	Cloruro de isobutirilo		414,2506
578	Cloroformiato de etilo		416,2283

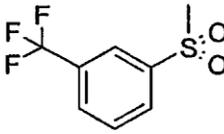
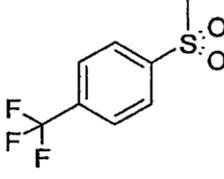
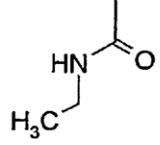
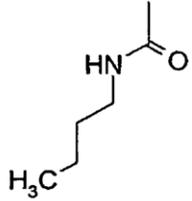
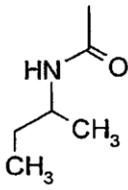
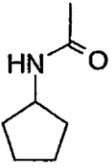
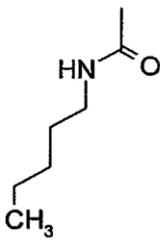
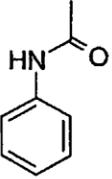
579	Cloruro de metoxiacetilo		402,2147
580	Cloruro de ciclobutanocarbonilo		426,2477
581	Cloruro de isovalerilo		428,2657
582	Cloruro de pivaloilo		428,2662
583	Cloruro de ciclopentilacetilo		440,2642
584	Cloroformiato de isobutilo		444,2586
585	Cloruro de benzoilo		448,2395
586	Cloruro de ciclohexanocarbonilo		454,2772
587	Cloruro de <i>m</i> -toluoilo		462,2513
588	Cloruro de <i>o</i> -toluoilo		462,2517

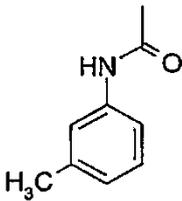
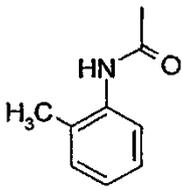
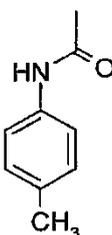
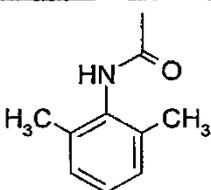
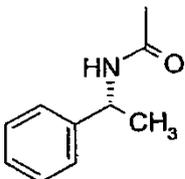
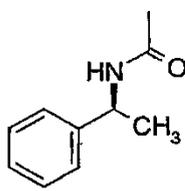
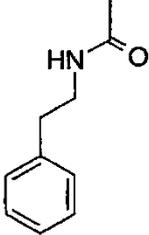
589	Cloruro de <i>p</i> -toluoilo		462,2544
590	Cloruro de fenilacetilo		462,2515
591	Cloruro de 2-fluorobenzoilo		466,2296
592	Cloruro de 4-fluorobenzoilo		466,2259
593	Cloruro de 4-cianobenzoilo		473,2291
594	Cloruro de cinamoilo		474,2477
595	Cloruro de hidrocinaoilo		476,2686
596	Cloruro de 2-clorobenzoilo		482,1996

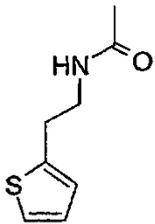
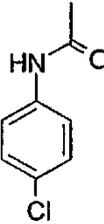
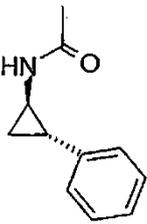
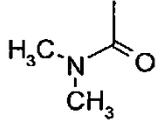
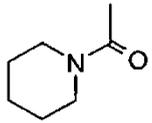
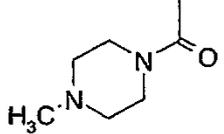
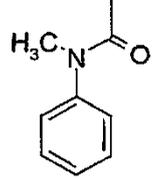
597	Cloruro de 3-clorobenzoilo		482,1943
598	Cloruro de 4-clorobenzoilo		482,1992
599	Clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo		449,2347
600	Clorhidrato de cloruro de nicotinoilo		449,2321
601	Clorhidrato de cloruro de picolinoilo		449,2292
602	Cloruro de <i>trans</i> -2-fenil-1-ciclopropanocarbonilo		488,2635
603	Cloruro de 4-dimetilaminobenzoilo		491,2744
604	Cloruro de 4-clorofenilacetilo		496,2112
605	Cloruro de metanosulfonilo		422,1879

606	Cloruro de etanosulfonilo		436,2013
607	Cloruro de 1-propanosulfonilo		450,2137
608	Cloruro de isopropilsulfonilo		450,2165
609	Cloruro de dimetilsulfamoilo		451,2091
610	Cloruro de 1-butanosulfonilo		464,2363
611	Cloruro de bencenosulfonilo		484,2063
612	Cloruro de <i>alfa</i> -toluenosulfonilo		498,2151
613	Cloruro de 2-metilbencenosulfonilo		498,2155
614	Cloruro de 4-metilbencenosulfonilo		498,2207

615	Cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo		502,1945
616	Cloruro de <i>beta</i> -estirenosulfonilo		510,2184
617	Cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo		512,2330
618	Cloruro de 2-clorobencenosulfonilo		518,1660
619	Cloruro de 3-clorobencenosulfonilo		518,1663
620	Cloruro de 1-naftalenosulfonilo		534,2173
621	Cloruro de 2-naftalenosulfonilo		534,2125
622	Cloruro de 8-quinolinasulfonilo		535,2122
623	Cloruro de 2-(trifluorometil) bencenosulfonilo 1		552,1940

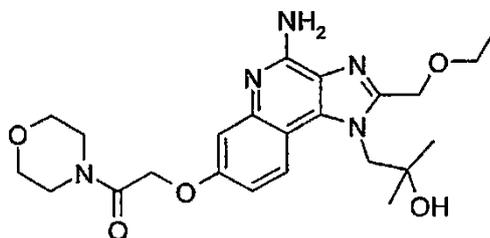
624	Cloruro de 3-(trifluorometil) bencenosulfonilo 1		552,1906
625	Cloruro de 4-(trifluorometilbencenosulfonilo 1		552,1903
626	Isocianato de etilo		415,2448
627	Isocianato de <i>n</i> -butilo		443,2809
628	Isocianato de <i>sec</i> -butilo		443,2796
629	Isocianato de ciclopentilo		455,2740
630	Isocianato de pentilo		457,2888
631	Isocianato de fenilo		463,2447

632	Isocianato de <i>m</i> -tolilo		477,2644
633	Isocianato de <i>o</i> -tolilo		477,2613
634	Isocianato de <i>p</i> -tolilo		477,2592
635	Isocianato de 2,6-dimetilfenilo		491,2792
636	Isocianato de (R)-(+)- <i>alfa</i> -metilbencilo		491,2758
637	Isocianato de (S)-(+)- <i>alfa</i> -metilbencilo		491,2758
638	Etilisocianato de 2-fenil		491,2752

639	Isocianato de 2-(tien-2-il)-etilo		497,2327
640	Isocianato de 4-clorofenilo		497,2092
641	Isocianato de <i>trans</i> -2-fenilciclopropilo		503,2795
642	Cloruro de <i>N,N</i> -dimetilcarbamoilo		415,2455
643	Cloruro de 1-piperidinacarbonilo		455,2752
644	Cloruro de 4-metil-1-piperazinacarbonilo		470,2906
645	Cloruro de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -fenilcarbamoilo		477,2604

Ejemplo 646

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



5

Parte A

Se usó una modificación de los métodos descritos en las Partes A-H del Ejemplo 2 para preparar 1-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2- metilpropan-2-ol, usando 3-benciloxianilina y 1-amino-2-metilpropan-2-ol, respectivamente en lugar de 4-benciloxianilina y propilamina. Se usó una modificación de los métodos descritos en las etapas M, N, y I del Ejemplo 2 para convertir 1-[7-(benciloxi)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en 4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol.

Parte B

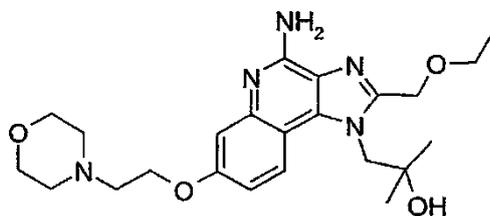
Una mezcla de 4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (preparado como se ha descrito anteriormente, 750 mg, 2,27 mmoles), 4-(bromoacetil)morfolina (565 mg, 2,72 mmoles), y carbonato de cesio (2,22 g, 6,81 mmoles) en DMF (30 ml) se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió sobre agua (300 ml). Después de 30 minutos, la solución se extrajo con cloroformo (6 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, la combinación se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a sequedad. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con metanol/diclorometano (1:10) 0-35% en diclorometano). Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron para dar un sólido de color crema que se suspendió en acetonitrilo en ebullición durante 15 minutos. La suspensión se dejó enfriar con agitación. El sólido se aisló mediante filtración y se secó para dar 797 mg de 1-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color crema, pf 209-211 °C.

MS (EST) m/z 458 (M + H)⁺;

30

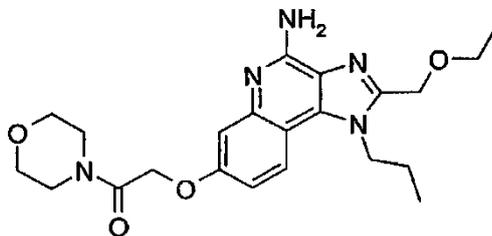
Anal. calc. para C₂₃H₃₁N₅O₅: C, 60,38; H, 6,83; N, 15,31. Encontrado: C, 60,25; H, 7,12; N, 15,50.Ejemplo 647

35 1-[4-Amino-2-(etoximetil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



Se usó el procedimiento general descrito en el Ejemplo 646 para convertir 4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol (preparado como se ha descrito en la Parte A del Ejemplo 646, 750 mg, 2,27 mmoles) en 1-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-1-il]-2- metilpropan-2-ol usando 4-(2-cloroetil)morfolina (506 mg, 2,72 mmoles) en lugar de 4-(bromoacetil)morfolina. El producto se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 0-25% en cloroformo). Las fracciones adecuadas se combinaron, y la combinación se concentró para obtener una espuma de color blanco que se cristalizó en acetonitrilo para proporcionar 275 mg de 1-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2- metilpropan-2-ol en forma de un sólido cristalino de color crema, pf 161-163 °C.

MS (ESI) m/z 444 (M + H)⁺;50 Anal. calc. para C₂₃H₃₃N₅O₄: C, 62,28; H, 7,50; N, 15,79. Encontrado: C, 62,15; H, 7,70; N, 16,01.

Ejemplo 6482-(Etoximetil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

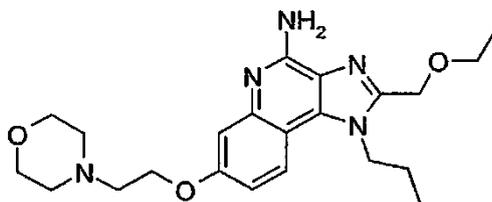
5

Se usó una modificación del procedimiento descrito en el Ejemplo 646 para convertir 4- amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (preparado como se ha descrito en las Partes A y B del Ejemplo 51) en 2-(etoximetil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1- propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina. La mezcla de reacción se calentó durante la noche y después se vertió lentamente sobre agua. Tras agitar la mezcla durante 1 hora, se aisló mediante filtración un sólido de color castaño, que se recristalizó en acetonitrilo para dar 2-(etoximetil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color crema, pf 213 °C.

10

MS (APCI) m/z 428 (M+H)⁺;

15

Anal. calc. para C₂₂H₂₉N₅O₄: C, 61,81; H, 6,84; N, 16,38. Encontrado: C, 61,61; H, 7,17; N, 16,51.Ejemplo 64920 2-(Etoximetil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

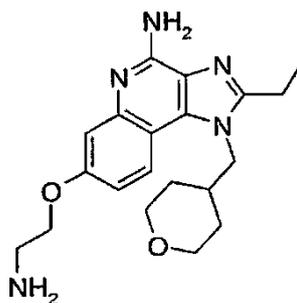
25

Se usó una modificación del procedimiento descrito en el Ejemplo 647 para convertir 4- amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol (preparado como se ha descrito en las Partes A y B del Ejemplo 51) en 2-(etoximetil)-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1- propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina. La mezcla de reacción se calentó durante la noche y después se vertió lentamente sobre agua. La mezcla se agitó durante 1 hora y se aisló mediante filtración un sólido de color castaño, que se recristalizó en acetonitrilo para dar cristales de color crema, pf 191-192 °C.

30

MS (APCI) m/z 414,3 (M+H)⁺;Anal. calc. para C₂₂H₃₁N₅O₃: C, 63,90; H, 7,56; N, 16,94. Encontrado: C, 63,76; H, 7,48; N, 16,83.Ejemplo 650

35

7-(2-Aminoetoxi)-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-4-amina

40

Diclorhidrato de 7-(2-aminoetoxi)-2-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 552, 0,100 g) se disolvió en agua (5 ml) y una solución acuosa

saturada de cloruro de sodio (5 ml). La solución se llevó a pH 13 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% y se extrajo con cloroformo. El cloroformo se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se recristalizó en acetonitrilo para proporcionar 0,065 g de 7-(2-aminoetoxi)-2-etil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina en forma de un sólido cristalino de color blanco, *mp* 238 °C (descomposición).

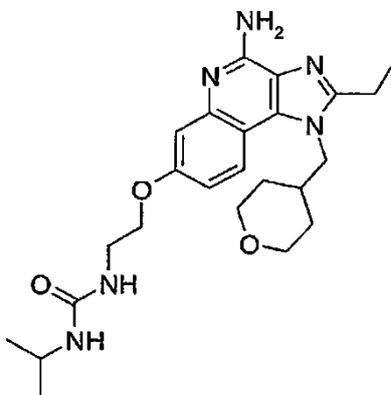
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,38-4,37 (m, 2H), 3,99 (t, *J*= 5,8 Hz, 2H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 4H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,58-1,38 (m, 6H), 2 1,36 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H);

MS (ESI) *m/z* 370,2 (M+H)⁺

Anal. calc. para C₂₀H₂₇N₆O₂: C, 65,02; H, 7,37; N, 18,96. Encontrado: C, 64,79; H, 7,32; N, 18,96.

Ejemplo 651

N-(2-([4-Amino-2-etil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi)etil)-*N*-isopropilurea



Diclorhidrato de 7-(2-aminoetoxi)-2-etil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (0,480 g, 1,03 mmoles; preparado como en el Ejemplo 552), diclorometano (10 ml), y trietilamina (0,702 ml, 5,03 mmoles) se combinaron y se agitaron durante 10 minutos. Se añadió isocianato de isopropilo (0,101 ml, 1,03 mmoles) gota a gota, y la reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (~5 ml), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron. La fracción orgánica se lavó con agua y a continuación se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente de CMA 2-20% en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo para proporcionar 0,390 g de *N*-(2-([4-amino-2-etil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]oxi)etil)-*N*-isopropilurea en forma de un sólido de color blanco, *mp* 223-225 °C.

RMN ¹H. (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J*= 2,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*= 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,95 (t, *J*= 5,6 Hz, 1H), 5,83 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,03 (t, *J*= 5,8 Hz, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,91 (q, *J*= 7,4 Hz, 2H), 2,13-1,97 (m, 1H), 1,56-1,36 (m, 4H), 1,36 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H), 1,03 (d, *J*= 6,5 Hz, 6H);

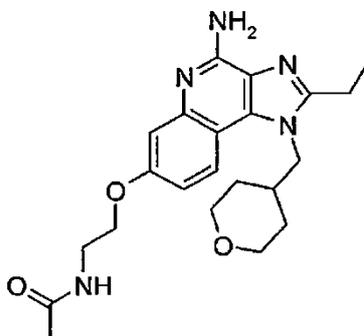
RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,3, 157,0, 153,7, 152,0, 146,6, 132,9, 125,1, 121,2, 111,4, 109,2, 108,3, 67,2, 66,6, 49,6, 40,8, 38,7, 35,7, 29,6, 23,2, 20,1, 12,1;

MS (ESI) *m/z* 455,2 (M + H)⁺;

Anal. calc. para C₂₄H₃₄N₆O₃•0,08H₂O•0,04CH₂Cl₂: C, 62,85; H, 7,51; N, 18,29. Encontrado: C, 62,72; H, 7,69; N, 18,16.

Ejemplo 652

N-(2-([4-Amino-2-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il]oxi)etil)acetamida



5

Diclorhidrato de 7-(2-aminoetoxi)-2-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,480 g, 1,03 mmoles; preparado como en el Ejemplo 552), diclorometano (10 ml), y trietilamina (0,430 ml, 3,09 mmoles) se combinaron y se agitaron durante 10 minutos. Se añadió anhídrido acético (0,097 ml, 1,03 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 2-20% en cloroformo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. La trituración del producto en acetonitrilo proporcionó 0,319 g de *N*-(2-([4-amino-2-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)acetamida en forma de cristales finos de color blanco, *mp* 165-167 °C.

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,39-4,37 (m, 2H), 4,07 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,45 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,91 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,54-1,34 (m, 4H), 1,36 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);

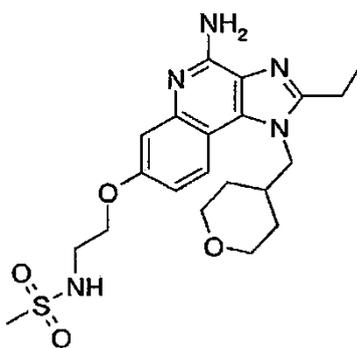
20 RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169,4, 157,0, 153,7, 152,0, 146,6, 133,0, 125,1, 121,2, 111,5, 109,2, 108,2, 66,6, 66,2, 49,6, 38,3, 35,7, 29,6, 22,5, 20,1, 12,1;

MS (APCI) *m/z* 412,2 (M+H)⁺;

25 Anal. calc. para C₂₂H₂₉N₅O₃•0,33CH₃CN: C, 64,03; H, 7,11; N, 17,56. Encontrado: C, 63,67; H, 7,17; N, 17,41.

Ejemplo 653

N-(2-([4-Amino-2-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)metanosulfonamida



30

Diclorhidrato de 7-(2-aminoetoxi)-2-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,450 g, 0,97 mmoles; preparado como en el Ejemplo 552), diclorometano (10 ml), y trietilamina (0,418 ml, 3,00 mmoles) se combinaron y a continuación se agitaron durante 10 minutos. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,075 ml, 0,97 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas más. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 2-20% en cloroformo) seguido por recristalización en acetonitrilo para proporcionar 0,173 g de *N*-(2-([4-amino-2-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)metanosulfonamida en forma de agujas de color blanco.

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,55-1,34 (m, 4H), 1,36 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);

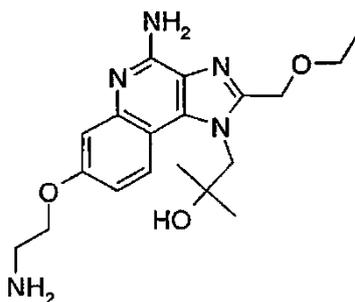
RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ 156,8, 153,8, 152,0, 146,5, 132,9, 125,1, 121,3, 111,4, 109,3, 108,2, 66,8, 66,6, 49,6, 41,9, 35,7, 29,6, 20,1, 12,1;

5 MS (APCI) m/z 448,2 (M+H) $^+$;

Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 53,15; H, 6,80; N, 14,76; S, 6,76. Encontrado: C, 53,10; H, 6,53; N, 14,95; S, 6,75.

10 Ejemplo 654

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



15

Parte A

El 2-[[4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi]etilcarbamato de *terc*-butilo (1,95 g, 4,12 mmoles; preparado en el Ejemplo 562) se suspendió en cloruro de hidrógeno etanólico 4,0 M (15 ml). La reacción se calentó a 65 °C durante 1,75 horas, en ese plazo, el material de partida se disolvió y se formó posteriormente un precipitado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró, se lavó con etanol, y se secó para proporcionar 1,49 g de diclorhidrato 1-[4-amino-7-(2-aminoetoxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un polvo de color crema.

25 Parte B

Se evaporó el filtrado de la Parte A y el residuo resultante se disolvió en agua (5 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 ml). Esta solución se llevó a pH 13 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% y se extrajo con cloroformo. El cloroformo se lavó sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La recristalización en acetonitrilo y el secado proporcionaron 0,140 g de 1-[4-amino-7-(2-aminoetoxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de cristales finos de color blanco, mp 163-165 °C.

35 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, $J= 9,1$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J= 2,7$ Hz, 1H), 6,85 2 (dd, $J= 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,06-4,76 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,62 (br s, 2H), 3,99 (t, $J= 5,7$ Hz, 2H), 3,50 (q, $J= 7,0$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J= 5,7$ Hz, 2H), 1,60 (br s, 2H), 1,16 (br s, 6H), 1,13 (t, $J= 7,0$ Hz, 3H);

40 RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ 157,4, 152,2, 150,0, 147,1, 134,6, 124,7, 122,4, 111,0, 109,3, 107,9, 70,6, 70,0, 65,2, 64,9, 54,7, 41,0, 27,6, 15,0;

MS (ESI) m/z 374,22 (M + H) $^+$;

Anal. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: C, 60,24; H, 7,34; N, 18,49. Encontrado: C, 60,42; H, 7,32; N, 18,76.

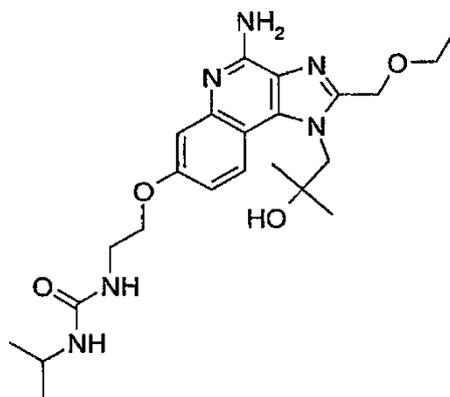
45

50

55

Ejemplo 655

N-(2-([4-Amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin-7-il]oxi)etil)-*N'*-isopropilurea



5

Se combinaron diclorhidrato de 1-[4-amino-7-(2-aminoetoxi)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (preparado como se ha descrito en la Parte A del Ejemplo 654, 1 0,466 g, 1,00 mmoles), diclorometano (10 ml), y trietilamina (0,418 ml, 3,0 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió isocianato de isopropilo (0,097 ml, 1,00 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (~8 ml), y a continuación las capas se separaron. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 2-25% en cloroformo). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron. La trituración del producto en diclorometano, seguido de filtración, proporcionó 0,319 g de *N*-(2-([4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2- metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)etil)-*N'*-isopropilurea en forma de un polvo de color crema.

10

15

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,95 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,00-4,77 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,62 (br s, 2H), 4,02 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,77-3,59 (m, 1H), 3,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 1,16 (br s, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H);

20

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,3, 157,2, 152,3, 150,0, 147,1, 134,5, 124,8, 122,5, 110,8, 109,5, 108,0, 70,6, 67,2, 65,2, 64,9, 54,7, 40,8, 38,7, 27,6, 23,2, 15,0;

25

MS (EST) *m/z* 459,2 (M + H)⁺;

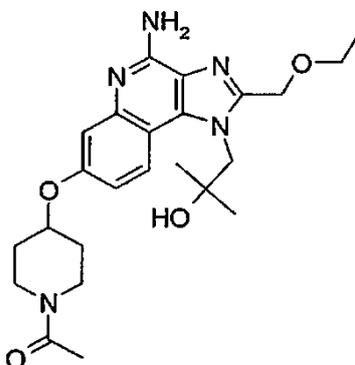
25

Anal. calc. para C₂₃H₃₄N₆O₄•2,0H₂O: C, 55,86; H, 7,75; N, 16,99. Encontrado: C, 55,63; H, 7,56; N, 16,94.

Ejemplo 656

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

30



Parte A

35

El 4-([4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]oxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,580 g, 1,13 mmoles; preparado en el Ejemplo 563) se capturó en cloruro de hidrógeno etanólico 4,0 M (5 ml). La reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El etanol se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (3 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (7 ml). La solución se ajustó a pH 13 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% y

40

después se extrajo con cloroformo. La combinación de fracciones orgánicas se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La trituración con acetonitrilo proporcionó 0,467 g de 1-[4-amino-2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido de color crema.

5

Parte B

1-[4-Amino-2-(etoximetil)-7-(piperidin-4-iloxi)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol (de la Parte A) se suspendió en diclorometano (11 ml). Se añadió anhídrido acético (0,105 ml, 1,03 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON EPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 2-25% en cloroformo). El sólido resultante se cubrió con dietil éter durante una semana. La filtración del sólido proporcionó 0,130 g de 1-[7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol en forma de cristales de color castaño rojizo, *mp* 162-164 °C.

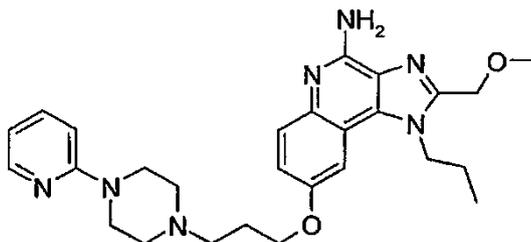
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,04-4,77 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,75-4,61 (m, 1H), 4,61'(br s, 2H), 3,98-3,82 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 3,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,43-3,14 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,74-1,44 (m, 2H), 1,16 (br s, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

20 MS (APCI) *m/z* 456,3 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₄H₃₃N₅O₄: C, 63,28; H, 7,30; N, 15,37. Encontrado: C, 63,13; H, 7,63; N, 15,48.

Ejemplo 657

25 2-(Metoximetil)-1-propil-8-[3-(4-pyridin-2-ilpiperazin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

Parte A

30 La 8-(3-cloropropoxi)-2-(metoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina se preparó usando una modificación del procedimiento descrito en las Partes A-E de los Ejemplos 523-550. Durante la elaboración de la Parte E, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre agua. Se aisló mediante filtración un sólido de color marrón, 8-(3- cloropropoxi)-2-(metoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en bruto, que se aisló mediante filtración que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

35

Parte B

40 Una mezcla de 8-(3-cloropropoxi)-2-(metoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (0,20 g, 0,55 mmoles, 1 equivalente), carbonato de potasio (4 equivalentes), y 1-(2-piridil)piperazina (1,1 equivalentes) en DMF (5 ml) se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (50 g). Una vez que la mezcla se hubo agitado durante 3 horas, se aisló mediante filtración un sólido de color marrón. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un sistema HORIZON HPFC (gel de sílice, elución en gradiente con CMA 0-30% en cloroformo), seguido por recristalización en acetonitrilo para dar 0,065 g de 2-(metoximetil)-1-propil-8-[3-(4-pyridin-2-ilpiperazin-1-il)propoxi]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de cristales de color crema, *mp* 196-197 °C.

45

MS (APCI) *m/z* 490 (M+H)⁺;

Anal. calc. para C₂₇H₃₅N₇O₂•0,33 H₂O: C, 65,44; H, 7,25; N, 19,78. Encontrado: C, 65,42; H, 7,28; N, 19,63.

50

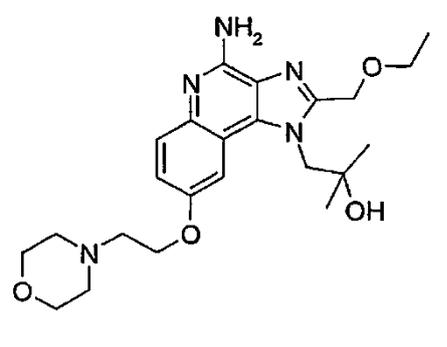
Ejemplos 658-661

Se puede aplicar el método general descrito en el Ejemplo 647 para preparar los Ejemplos 658-661, cuyos nombres y estructuras se muestran en la tabla siguiente, partiendo de clorhidrato de 4-(2- cloroetil)morfolina y los materiales de partida relacionados en la tabla siguiente. Los materiales de partida se pueden preparar usando métodos conocidos. 4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol se puede preparar como se ha descrito en las Partes A-B del Ejemplo 566. 4-Amino-2-etil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-ol se puede preparar usando los métodos descritos en las Partes A-J del Ejemplo 1, usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar

55

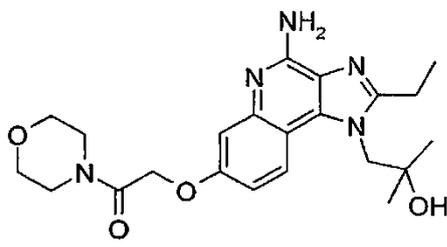
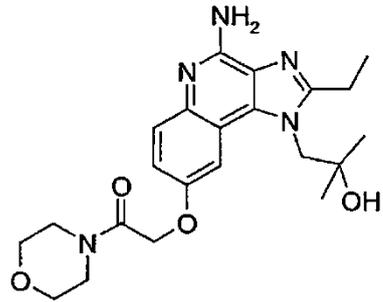
de isobutilamina en la Parte E y ortopropionato de trietilo en lugar de ortobutirato de trimetilo en la Parte G. 4-Amino-2-etil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-8-ol se puede preparar usando los métodos descritos en las Partes A-J del Ejemplo 1, usando 4-benciloxianilina en lugar de 3-benciloxianilina en la Parte A, 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de isobutilamina en la Parte E, y ortopropionato de trietilo en lugar de ortobutirato de trimetilo en la Parte G. Se puede usar una modificación de los métodos descritos en las Partes A-H, M, N, y I del Ejemplo 2 para preparar 4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*] quinolin- 8-ol, usando 1-amino-2-metilpropan-2-ol en lugar de propilamina en la Parte E.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Material de partida
658		2-(etoximetil)- 8-(2-morfolin-4-iletoxi)-1-propil-1 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>c</i>]quinolin-4-amina	4-Amino-2-(etoximetil)-1-propil-1 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>c</i>]quinolin-8-ol
659		1-[4-Amino-2-etil-7-(2-morfolin-4-iletoxi)-1 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>c</i>] quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol	4-Amino-2-etil-1-(2 hidroxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>] quinolin-7-ol
660		1-[4-Amino-2-etil-8-(2- morfolin-4-iletoxi)-1 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>c</i>]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol	4-Amino-2-etil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i>] quinolin-8-ol

661		1-[4-Amino-2-(etoximetil)-8-(2-morfolin-4-iletoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol	4-Amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-ol
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

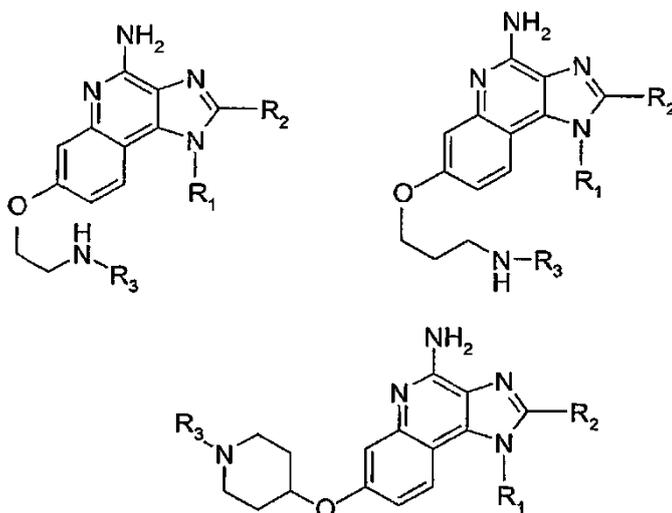
Ejemplos 662-664

- 5 Se puede aplicar el método general descrito en el Ejemplo 646 para preparar los Ejemplos 662-664, cuyos nombres y estructuras se muestran en la tabla siguiente, partiendo de 4-(bromoacetil)morfolina y los materiales de partida relacionados en la tabla siguiente. Los materiales de partida se pueden preparar usando los métodos descritos en los Ejemplos 658-661.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Material de partida
662		1-[4-Amino-2-etil-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol	4-Amino-2-etil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-ol
663		1-[4-Amino-2-etil-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol	4-Amino-2-etil-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-8-ol

664		<p>1-[4-Amino-2-(etoximetil)-8-(2- morfolin-4-il)-2- oxoetoxi)-1H- imidazo[4,5-c] quinolin-1-il]-2- metilpropan-2-ol</p>	<p>4-Amino-2- (etoximetil)-1- (2-hidroxi-2- metilpropil)- 1H-imidazo[4,5-c] quinolin-8-ol</p>
-----	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5 Algunos compuestos ilustrativos, incluyendo algunos de los descritos anteriormente en los ejemplos, tienen la siguiente Fórmula IIa, IIb, o IIc y los siguientes sustituyentes R₁, R₂, y R₃, en donde cada línea de la tabla se corresponde con cada una de la Fórmula IIa, IIb, o IIc para representar una realización específica de la invención.



IIa

IIb

IIc

R ₁	R ₂	R ₃
2-metilpropilo	metilo	acetilo
2-metilpropilo	metilo	isobutirilo
2-metilpropilo	metilo	(isopropilamino)carbonilo
2-metilpropilo	metilo	metilsulfonilo
2-metilpropilo	metilo	morfolin-4-ilcarbonilo
2-metilpropilo	etilo	acetilo
2-metilpropilo	etilo	isobutirilo
2-metilpropilo	etilo	(isopropilamino)carbonilo

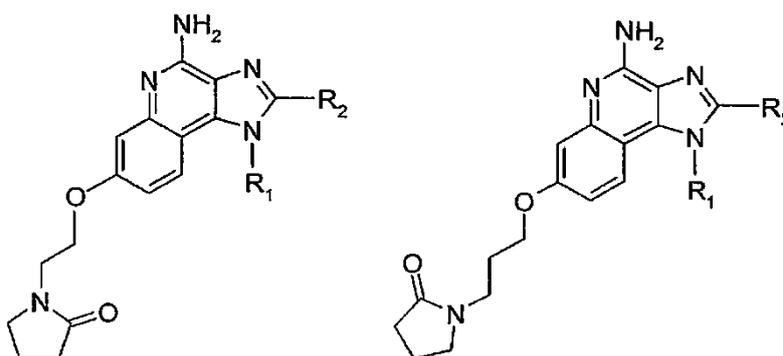
2-metilpropilo	etilo	metilsulfonilo
2-metilpropilo	etilo	morfolin-4-ilcarbonilo
2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	acetilo
2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	isobutirilo
2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	(isopropilamino)carbonilo
2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	metilsulfonilo
2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilcarbonilo
2-metilpropilo	etoximetilo	acetilo
2-metilpropilo	etoximetilo	isobutirilo
2-metilpropilo	etoximetilo	(isopropilamino)carbonilo
2-metilpropilo	etoximetilo	metilsulfonilo
2-metilpropilo	etoximetilo	morfolin-4-ilcarbonilo
2-metilpropilo	2-idrossietilo	acetilo
2-metilpropilo	2-idrossietilo	isobutirilo
2-metilpropilo	2-idrossietilo	(isopropilamino)carbonilo
2-metilpropilo	2-idrossietilo	metilsulfonilo
2-metilpropilo	2-idrossietilo	morfolin-4-ilcarbonilo
2-idrossi-2-metilpropilo	metilo	acetilo
2-idrossi-2-metilpropilo	metilo	isobutirilo
2-idrossi-2-metilpropilo	metilo	(isopropilamino)carbonilo
2-idrossi-2-metilpropilo	metilo	metilsulfonilo
2-idrossi-2-metilpropilo	metilo	morfolin-4-ilcarbonilo
2-idrossi-2-metilpropilo	etilo	acetilo
2-idrossi-2-metilpropilo	etilo	isobutirilo
2-idrossi-2-metilpropilo	etilo	(isopropilamino)carbonilo
2-idrossi-2-metilpropilo	etilo	metilsulfonilo
2-idrossi-2-metilpropilo	etilo	morfolin-4-ilcarbonilo
2-idrossi-2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	acetilo
2-idrossi-2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	isobutirilo
2-idrossi-2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	(isopropilamino)carbonilo
2-idrossi-2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	metilsulfonilo

2-idroxi-2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilcarbonilo
2-idroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	acetilo
2-idroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	isobutirilo
2-idroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	(isopropilamino)carbonilo
2-idroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	metilsulfonilo
2-idroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	morfolin-4-ilcarbonilo
2-idroxi-2-metilpropilo	2-idroxietilo	acetilo
2-idroxi-2-metilpropilo	2-idroxietilo	isobutirilo
2-idroxi-2-metilpropilo	2-idroxietilo	(isopropilamino)carbonilo
2-idroxi-2-metilpropilo	2-idroxietilo	metilsulfonilo
2-idroxi-2-metilpropilo	2-idroxietilo	morfolin-4-ilcarbonilo
metilo	metilo	acetilo
metilo	metilo	isobutirilo
metilo	metilo	(isopropilamino)carbonilo
metilo	metilo	metilsulfonilo
metilo	metilo	morfolin-4-ilcarbonilo
metilo	etilo	acetilo
metilo	etilo	isobutirilo
metilo	etilo	(isopropilamino)carbonilo
metilo	etilo	metilsulfonilo
metilo	etilo	morfolin-4-ilcarbonilo
metilo	<i>n</i> -propilo	acetilo
metilo	<i>n</i> -propilo	isobutirilo
metilo	<i>n</i> -propilo	(isopropilamino)carbonilo
metilo	<i>n</i> -propilo	metilsulfonilo
metilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilcarbonilo
metilo	etoximetilo	acetilo
metilo	etoximetilo	isobutirilo
metilo	etoximetilo	(isopropilamino)carbonilo
metilo	etoximetilo	metilsulfonilo
metilo	etoximetilo	morfolin-4-ilcarbonilo

metilo	2-idroxiutilo	acutilo
metilo	2-idroxiutilo	isobutililo
metilo	2-idroxiutilo	(isopropilamino)carbonilo
metilo	2-idroxiutilo	metilsulfonilo
metilo	2-idroxiutilo	morfolin-4-ilcarbonilo
<i>n</i> -propilo	metilo	acutilo
<i>n</i> -propilo	metilo	isobutililo
<i>n</i> -propilo	metilo	(isopropilamino)carbonilo
<i>n</i> -propilo	metilo	metilsulfonilo
<i>n</i> -propilo	metilo	morfolin-4-ilcarbonilo
<i>n</i> -propilo	etilo	acutilo
<i>n</i> -propilo	etilo	isobutililo
<i>n</i> -propilo	etilo	(isopropilamino)carbonilo
<i>n</i> -propilo	etilo	metilsulfonilo
<i>n</i> -propilo	etilo	morfolin-4-ilcarbonilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo	acutilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo	isobutililo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo	(isopropilamino)carbonilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo	metilsulfonilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilcarbonilo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo	acutilo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo	isobutililo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo	(isopropilamino)carbonilo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo	metilsulfonilo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo	morfolin-4-ilcarbonilo
<i>n</i> -propilo	2-idroxiutilo	acutilo
<i>n</i> -propilo	2-idroxiutilo	isobutililo
<i>n</i> -propilo	2-idroxiutilo	(isopropilamino)carbonilo
<i>n</i> -propilo	2-idroxiutilo	metilsulfonilo
<i>n</i> -propilo	2-idroxiutilo	morfolin-4-ilcarbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	metilo	acutilo

tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	metilo	isobutirilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	metilo	(isopropilamino)carbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	metilo	metilsulfonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	metilo	morfolin-4-ilcarbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etilo	acetilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etilo	isobutirilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etilo	(isopropilamino)carbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etilo	metilsulfonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etilo	morfolin-4-ilcarbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	<i>n</i> -propilo	acetilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	<i>n</i> -propilo	isobutirilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	<i>n</i> -propilo	(isopropilamino)carbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	<i>n</i> -propilo	metilsulfonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilcarbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etoximetilo	acetilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etoximetilo	isobutirilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etoximetilo	(isopropilamino)carbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etoximetilo	metilsulfonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etoximetilo	morfolin-4-ilcarbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	2-hidroxietilo	acetilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	2-hidroxietilo	isobutirilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	2-hidroxietilo	(isopropilamino)carbonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	2-hidroxietilo	metilsulfonilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	2-hidroxietilo	morfolin-4-ilcarbonilo

Algunos compuestos ilustrativos, incluyendo algunos de los descritos anteriormente en los ejemplos, tienen la siguiente Fórmula IIIa o IIIb y los siguientes sustituyentes R₁, y R₂, en donde cada línea de la tabla se corresponde con cada una de la Fórmula IIIa, o IIIb para representar una realización específica de la invención.

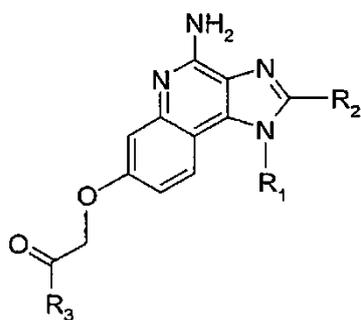


IIIa

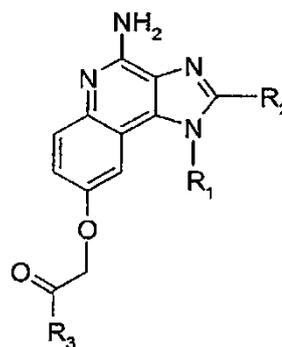
IIIb

R ₁	R ₂
2-metilpropilo	metilo
2-metilpropilo	etilo
2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo
2-metilpropilo	etoximetilo
2-metilpropilo	2-hidroxietilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	metilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	etilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	etoximetilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	2-hidroxietilo
metilo	metilo
metilo	etilo
metilo	<i>n</i> -propilo
metilo	etoximetilo
metilo	2-hidroxietilo
<i>n</i> -propilo	metilo
<i>n</i> -propilo	etilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo
<i>n</i> -propilo	2-hidroxietilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	metilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	<i>n</i> -propilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	etoximetilo
tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetilo	2-hidroxietilo

5 Algunos compuestos ilustrativos, incluyendo algunos de los descritos anteriormente en los ejemplos, tienen la siguiente Fórmula VIa, o VIb y los siguientes sustituyentes R₁, R₂ y R₃, en donde cada línea de la tabla se corresponde con cada una de la Fórmula VIa, o VIb para



VIa



VIb

R ₁	R ₂	R ₃
2-metilpropilo	metilo	morfolin-4-ilo
2-metilpropilo	metilo	piperdin-1-ilo
2-metilpropilo	metilo	pirrolidin-1-ilo
2-metilpropilo	etilo	morfolin-4-ilo
2-metilpropilo	etilo	piperdin-1-ilo
2-metilpropilo	etilo	pirrolidin-1-ilo
2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilo
2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	piperdin-1-ilo
2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	pirrolidin-1-ilo
2-metilpropilo	etoximetilo	morfolin-4-ilo
2-metilpropilo	etoximetilo	piperdin-1-ilo
2-metilpropilo	etoximetilo	pirrolidin-1-ilo
2-metilpropilo	2-hidroxi-etilo	morfolin-4-ilo
2-metilpropilo	2-hidroxi-etilo	piperdin-1-ilo
2-metilpropilo	2-hidroxi-etilo	pirrolidin-1-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	metilo	morfolin-4-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	metilo	piperdin-1-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	metilo	pirrolidin-1-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	etilo	morfolin-4-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	etilo	piperdin-1-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	etilo	pirrolidin-1-ilo

2-hidroxi-2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	piperdin-1-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	<i>n</i> -propilo	pirrolidin-1-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	morfolin-4-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	piperdin-1-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	etoximetilo	pirrolidin-1-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	2-hidroxi-etilo	morfolin-4-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	2-hidroxi-etilo	piperdin-1-ilo
2-hidroxi-2-metilpropilo	2-hidroxi-etilo	pirrolidin-1-ilo
metilo	metilo	morfolin-4-ilo
metilo	metilo	piperdin-1-ilo
metilo	metilo	pirrolidin-1-ilo
metilo	etilo	morfolin-4-ilo
metilo	etilo	piperdin-1-ilo
metilo	etilo	pirrolidin-1-ilo
metilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilo
metilo	<i>n</i> -propilo	piperdin-1-ilo
metilo	<i>n</i> -propilo	pirrolidin-1-ilo
metilo	etoximetilo	morfolin-4-ilo
metilo	etoximetilo	piperdin-1-ilo
metilo	etoximetilo	pirrolidin-1-ilo
metilo	2-hidroxi-etilo	morfolin-4-ilo
metilo	2-hidroxi-etilo	piperdin-1-ilo
metilo	2-hidroxi-etilo	pirrolidin-1-ilo
<i>n</i> -propilo	metilo	morfolin-4-ilo
<i>n</i> -propilo	metilo	piperdin-1-ilo
<i>n</i> -propilo	metilo	pirrolidin-1-ilo
<i>n</i> -propilo	etilo	morfolin-4-ilo
<i>n</i> -propilo	etilo	piperdin-1-ilo

<i>n</i> -propilo	etilo	pirrolidin-1-ilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo	piperdin-1-ilo
<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo	pirrolidin-1-ilo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo	morfolin-4-ilo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo	piperdin-1-ilo
<i>n</i> -propilo	etoximetilo	pirrolidin-1-ilo
<i>n</i> -propilo	2-hidroxietilo	morfolin-4-ilo
<i>n</i> -propilo	2-hidroxietilo	piperdin-1-ilo
<i>n</i> -propilo	2-hidroxietilo	pirrolidin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	metilo	morfolin-4-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	metilo	piperdin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	metilo	pirrolidin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	etilo	morfolin-4-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	etilo	piperdin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	etilo	pirrolidin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	<i>n</i> -propilo	morfolin-4-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	<i>n</i> -propilo	piperdin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	<i>n</i> -propilo	pirrolidin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	etoximetilo	morfolin-4-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	etoximetilo	piperdin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	etoximetilo	pirrolidin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	2-hidroxietilo	morfolin-4-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	2-hidroxietilo	piperdin-1-ilo
tetrahidro-2 <i>H</i> piran-4-ilmetilo	2-hidroxietilo	pirrolidin-1-ilo

Se encontró que los compuestos de la invención inducían o inhibían la biosíntesis de citocinas cuando se ensayaron los métodos descritos a continuación.

5 Inducción de citocinas en células humanas

Se ha descubierto que los compuestos de la invención modulan la biosíntesis de citocinas induciendo la producción de interferón α y/o el factor α de necrosis tumoral cuando se sometieron a ensayo con el método descrito a continuación. Los ejemplos particulares incluyen, pero no se limitan, a los compuestos de los Ejemplos 1-9, 11, 13-22, 26-37, 40-43, 45-134, 139, 143, 146-149, 151, 154-156, 160, 162-201, 204-206, 209, 210, 212,

214-216, 218-220, 222-224, 226-230, 233-256, 258-261, 263-278, 280-306, 308-320, 322-335, 338-355, 358, 359, 361, 364-373, 376-394, 397-405, 407-409, 411-414, y 418-422.

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

10 *Preparación de células sanguíneas para cultivo*

10 Se recogió sangre completa mediante venopunción en tubos de tipo vacutainer con EDTA de donantes humanos sanos. Las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) se separaron de las de la sangre completa mediante centrifugación en gradiente de densidad usando HISTOPAQUE-1077. La sangre se diluyó 1:1 con suero salino con tampón fosfato de Dulbecco (DPBS) o suero salino equilibrado de Hank (HBSS). La capa de PBMC se
15 recogió y se lavó dos veces con DPBS o HBSS y se resuspendió a 4×10^6 células/ml en RPMI completo. La suspensión de PBMC se añadió a placas de cultivo de tejido de 48 pocillos de fondo plano estériles (Costar, Cambridge, MA o Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ) que contenían un volumen equivalente de medio completo RPMI que contenía compuesto de ensayo.

20 *Preparación del compuesto*

Los compuestos se solubilizaron en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no deberá superar una concentración final de 1% por adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se ensayan por lo general a concentraciones comprendidas entre 30-0,014 μM .

25 *Incubación*

La solución de compuesto de ensayo se añadió a 60 μM al primer pocillo que contenía RPMI completo y se realizaron diluciones en serie de 3 veces. A continuación se añadió la suspensión en PBMC a los pocillos en un volumen equivalente, llevando las concentraciones de compuesto de ensayo al intervalo deseado (30-0,014 μM). La concentración final de la
30 suspensión de PBMC es 2×10^6 células/ml. Las placas se cubrieron con tapas de plástico estériles, se mezclaron suavemente y después se incubaron de 18 a 24 horas a 37 °C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

35 *Separación*

Después de la incubación, las placas se centrifugaron durante 10 minutos a 1000 rpm (aproximadamente 200 x g) a 4 °C. El sobrenadante de cultivo exento de células se extrajo con una pipeta de polipropileno estéril y se transfirió a tubos de polipropileno estériles. Las muestras se mantuvieron de -30 °C a -70 °C hasta su análisis. Las muestras se analizaron para
40 determinar interferón (α) mediante ELISA y el factor de necrosis tumoral (α) mediante ELISA o un ensayo IGEN.

45 *Análisis mediante ELISA de interferón (α) y factor de necrosis tumoral (α)*

La concentración de interferón (α) se determinó mediante ELISA usando un kit Human Multi-Species de PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ. Los resultados se expresan en pg/ml.

La concentración de factor de necrosis tumoral (α) (TNF) se determinó mediante kits ELISA disponibles de Biosource International, Camarillo, CA. Alternativamente, la concentración de TNF se puede determinar mediante el inmunoensayo ORIGEN M-Series y leerse en un analizador IGEN M-8 de IGEN International, Gaithersburg, MD. El inmunoensayo utiliza una pareja de anticuerpos de captura y detección de TNF procedente de Biosource
50 International, Camarillo, CA. Los resultados se expresan en pg/ml.

Inhibición de $\text{tnf-}\alpha$ en células de ratón

Algunos compuestos de la invención pueden modular la biosíntesis de citocinas inhibiendo la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) cuando se sometieron a ensayo usando el método descrito a continuación. Los ejemplos particulares incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de los Ejemplos 134-136, 139, 142, 143, 146-151, 153, 155-161, 218-224, 226-242, 323-326, 328-333, 336, 337, 355-357, y 362.

60 Se utilizó la línea celular de macrófago de ratón Raw 264,7 para evaluar la capacidad de los compuestos para inhibir la producción del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) tras estimulación mediante lipopolisacárido (LPS).

Ensayo de concentración única:

Preparación de células sanguíneas para cultivo

65

5 Se recogieron células brutas (ATCC) mediante un rascado suave, y después se contaron. La suspensión celular se llevó a 3×10^5 células/ml en RPMI con suero de feto de ternera al 10% (FBS). La suspensión celular (100 μ l) se añadió a placas de cultivo de tejido de 96 pocillos de fondo plano estériles (Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ). La concentración final de las células es 3×10^4 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 3 horas. Antes de añadir el compuesto de ensayo, el medio se sustituyó por medio RPMI incoloro con FBS al 3%.

Preparación del compuesto

10 Los compuestos se solubilizaron en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no deberá superar una concentración final de 1% por adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se sometieron a ensayo a 5 μ M. LPS (lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) se diluyó con RPMI incoloro hasta una concentración CE_{70} determinada mediante un ensayo dosis-respuesta.

Incubación

15 Se añadió a cada pocillo una solución de compuesto de ensayo (1 μ l). Las placas se mezclaron en una placa de microvaloración con agitador durante 1 minuto y después se introdujeron en una incubadora. Veinte minutos después se añadió la solución de LPS (1 μ l, concentración $CE_{70} \sim 10$ ng/ml) y las placas se mezclaron durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incubaron de 18 a 24 horas a 37 °C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Análisis de TNF- α

20 Tras la incubación, el sobrenadante se extrajo con una pipeta. La concentración de TNF- α se determinó mediante ELISA usando un kit TNF- α de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA). Los resultados se expresan en pg/ml. La expresión de TNF- α tras el estímulo con LPS en solitario se consideró una respuesta del 100%.

Ensayo dosis-respuesta:

Preparación de células sanguíneas para cultivo

30 Se recogieron células brutas (ATCC) mediante un rascado suave, y después se contaron. La suspensión celular se llevó a 4×10^5 células/ml en RPMI con suero de feto de ternera al 10% de FBS. La suspensión celular (250 μ l) se añadió a placas de cultivo de tejido de 48 pocillos de fondo plano estériles (Costar, Cambridge, MA). La concentración final de las células es 1×10^5 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 3 horas. Antes de añadir el compuesto de ensayo, el medio se sustituyó por medio RPMI incoloro con FBS al 3%.

Preparación del compuesto

40 Los compuestos se solubilizaron en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no deberá superar una concentración final de 1% por adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se sometieron a ensayo a 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 5 y 10 μ M. LPS (lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) se diluyó con RPMI incoloro hasta una concentración CE_{70} determinada mediante un ensayo dosis-respuesta.

Incubación

45 Se añadió a cada pocillo una solución del compuesto de ensayo (200 μ l). Las placas se mezclaron en una placa de microvaloración con agitador durante 1 minuto y después se introdujeron en una incubadora. Veinte minutos después se añadió la solución de LPS (200 μ l, concentración $CE_{70} \sim 10$ ng/ml) y las placas se mezclaron durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incubaron de 18 a 24 horas a 37 °C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

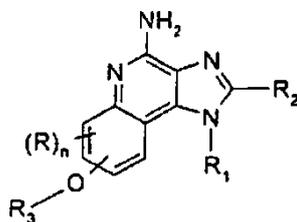
Análisis de TNF- α

50 Tras la incubación, el sobrenadante se extrajo con una pipeta. La concentración de TNF- α se determinó mediante ELISA usando un kit TNF- α de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA). Los resultados se expresan en pg/ml. La expresión de TNF- α tras el estímulo con LPS en solitario se consideró una respuesta del 100%.

60 La totalidad de las divulgaciones de las patentes, documentos de patente y publicaciones citadas en la presente memoria se incorporan por referencia en su totalidad exactamente como si cada una de ellas se incorporara de forma individual. La presente invención se ha descrito en referencia a varias realizaciones de la misma. Las realizaciones y ejemplos ilustrativos anteriores se han proporcionado solamente para aclarar la comprensión, y no se desprenden de este hecho limitaciones innecesarias. Será evidente para el experto en la materia que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones descritas sin alejarse del alcance de la invención. Así, el alcance de la invención queda limitado solamente por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (II):



II

en donde:

R₃ se selecciona del grupo que consiste en

-Z-Y-R₄,

-Z-Y-X-Y-R₄,

-Z-R₅,

-Z-Het,

-Z-Het'-R₄, y

-Z-Het'-Y-R₄;

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

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

n es 0 ó 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en

-R₄,

-X-R₄,

-X-Y-R₄,

-X-Y-X-Y-R₄, y

-X-R₅;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en

-R₄,

-X-R₄,

-X-Y-R₄, y

-X-R₅;

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

-S(O)₀₋₂-

S(O)₂-N(R₈)-

5

-C(R₆)-

-C(R₆)-O-

10

-O-C(R₆)-

-O-C(O)-O-

15

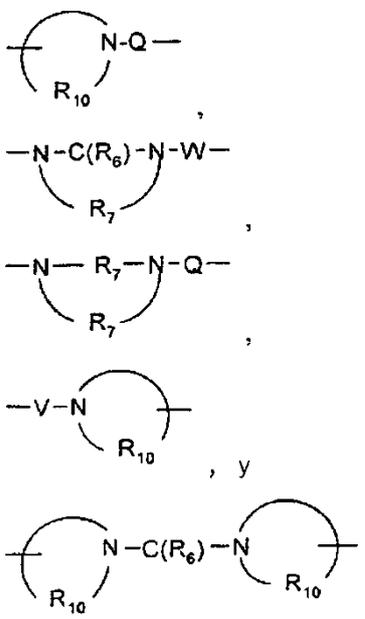
-N(R₈)-Q-

-C(R₆)-N(R₈)-

-O-C(R₆)-N(R₈)-

20

-C(R₆)-N(OR₉)-

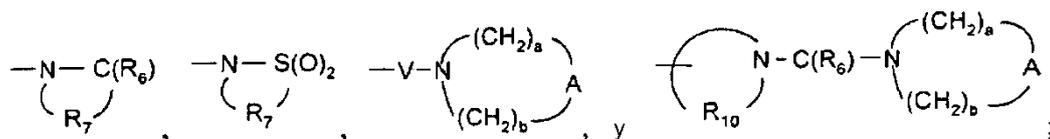


25

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrogeno, 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 por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxilo, mercapto, ciano, arilo, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y en el caso de alquilo, alqueno, alquino, y heterociclilo, oxo;

30

R₅ se selecciona del grupo que consiste en



35

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

R₇ es alquilenilo C₂₋₇;

40

R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilquilenilo, y arilalquilenilo;

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

5 R₁₀ es alquileno C₃₋₈;

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

10 Het es heterociclilo que no es aromático y que puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, ciano, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, heterociclilo, hidroxialquilenoxialquilenilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y oxo;

15 Het' es heterocicileno que no es aromático y que puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno, nitro, hidroxí, hidroxialquilo, mercapto, ciano, ariloxi, arilalquilenoxi, heteroariloxi, heteroarilalquilenoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, (dialquilamino)alquilenoxi, y oxo;

20 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-;

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

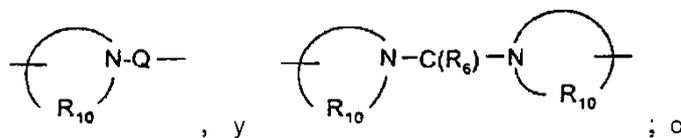
a y b son independientemente números enteros de 1 a 6 con la condición de que a + b es ≤ 7;

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

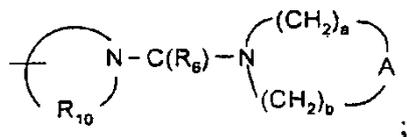
30 R₃ es -Z-Het-, -Z-Het'-R₄, o -Z-Het'-Y-R₄; o

R₃ es -Z-Y-R₄ o -Z-Y-X-Y-R₄, e Y se selecciona de -S(O)₀₋₂-,

35 -S(O)₂-N(R₈)-, -C(R₆)-, -C(R₆)-O-, -C(R₆)-N(R₈)-,



R₃ es -Z-R₅ y R₅ es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 2. El compuesto o sal de la reivindicación 1 en donde R₃ es -Z-Y-R₄ o -Z-Y-X-Y-R₄.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde

Y se selecciona del grupo que consiste en

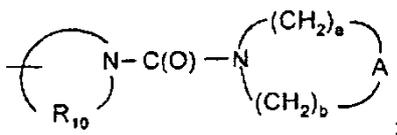
45 -S(O)₀₋₂-

-C(O)-,

50 -C(O)-O-,

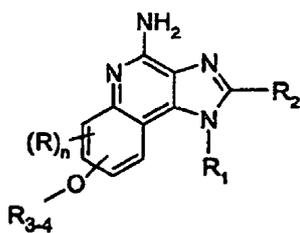
-O-C(O)-,

-N(R₈)-Q-,



en donde R_7 es alquileo C_{3-5} ; R_{10} es alquileo C_{4-6} ; y a y b son cada uno independientemente de 1 a 3.

- 5
6. El compuesto o sal de la reivindicación 1 en donde R_3 es $-Z-Het$, $-Z-Het'-R_4$, o $-Z-Het'-Y-R_4$.
7. El compuesto o sal de la reivindicación 6 en donde Z es un enlace.
- 10 8. El compuesto o sal de la reivindicación 1 en donde R_3 es $-Z-N(R_8)-C(R_6)-R_4$.
9. El compuesto o sal de la reivindicación 8 en donde R_8 es hidrógeno, R_6 es $=O$, y R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo en donde los grupos alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo.
- 15
10. El compuesto o sal de la reivindicación 1 en donde R_3 es $-Z-N(R_8)-S(O)_2-R_4$.
- 20 11. El compuesto o sal de la reivindicación 10 en donde R_8 es hidrógeno, y R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo en donde los grupos alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo.
- 25
12. El compuesto o sal de la reivindicación 11 en donde Z es etileno o propileno, R_8 es hidrógeno, y R_4 es alquilo C_{1-3} .
- 30 13. El compuesto o sal de la reivindicación 1 en donde R_3 es
- $$-Z-N-S(O)_2$$
- (R_7)
14. El compuesto o sal de la reivindicación 13 en donde R_7 es alquileo C_{3-5} .
- 35 15. El compuesto o sal de la reivindicación 1 en donde R_3 es
- $$-Z-N(R_{10})-C(R_6)-N(R_8)-W-R_4$$
- 40 y Z puede ser un enlace.
16. El compuesto o sal de la reivindicación 15 en donde Z es un enlace.
- 45 17. El compuesto o sal de la reivindicación 15 o la reivindicación 16 en donde R_6 es $=O$, o $=S$, R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , R_{10} es alquileo C_{4-6} , W es un enlace, $-C(O)-$, o $-S(O)_2-$, y R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo en donde los grupos alquilo, alquenido, arilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, y heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, ciano, arilalquilenoxi, nitro, dialquilamino, ariloxi, heterociclilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en el caso de alquilo, oxo.
- 50
18. Un compuesto de la fórmula (VI):



VI

en donde:

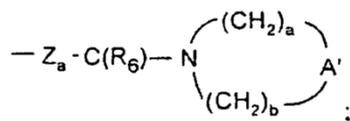
5 R₃₋₄ se selecciona del grupo que consiste en

-Z_a-C(R₆)-R₄,

-Z_a-C(R₆)-O-R₄,

10

-Z_a-C(R₆)-N(R₈)-R₄, y



15 Z_a se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquileno, alquenileno, y alquinileno, en donde alquileno, alquenileno, y alquinileno pueden estar opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-:

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

20 n es 0 ó 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en

25 -R₄,

-X-R₄,

-X-Y-R₄,

30 -X-Y-X-Y-R₄, y

-X-R₅;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en

35

-R₄,

-X-R₄,

40 -X-Y-R₄, y

-X-R₅;

45 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

50

-S(O)₀₋₂,

-S(O)₂-N(R₈)-,

-C(R₆)-,

5 -C(R₆)-O-,

-O-C(R₆)-,

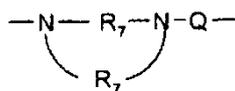
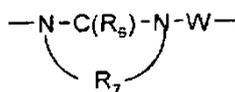
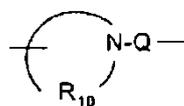
10 -O-C(O)-O-,

-N(R₈)-Q-,

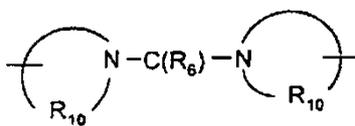
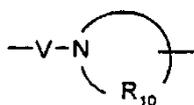
-C(R₆)-N(R₈)-,

15 -O-C(R₆)-N(R₈)-,

-C(R₆)-N(OR₉)-,

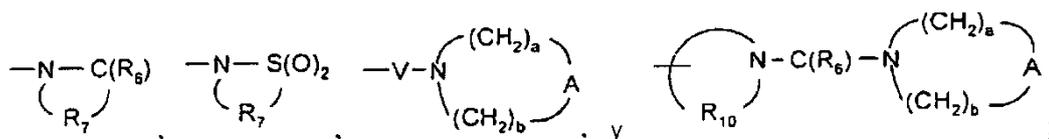


20



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

30 R₅ se selecciona del grupo que consiste en



35

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

R₇ es alquilenilo C₂₋₇;

40

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

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

R₁₀ es alquileo C₃₋₈;

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

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

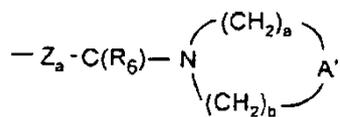
V se selecciona del grupo que consiste en -C(R₆)-, -O-C(R₆)-, -N(R₆)-C(R₆)-, y -S(O)₂-;

15 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 aceptables.

19. El compuesto o sal de la reivindicación 18 en donde R₃₋₄ es -Z_a-C(R₆)-R₄.

20. El compuesto o sal de la reivindicación 18 o la reivindicación 20 en donde R₆ es =O o =S, y R₄ es alquilo, arilo o heterociclilo.

21. El compuesto o sal de la reivindicación 18 en donde R₃₋₄ es



25 22. El compuesto o sal de la reivindicación 18 o la reivindicación 21 en donde R₆ es =O o =S, a y b son cada uno independientemente 1 a 3, y A' se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -S(O)₂-, y

-O-.

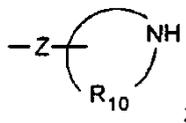
30 23. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 18, 21 y 22 en donde Z_a es metileno, R₆ es =O, a es 1 ó 2, b es 2, y A' es -CH₂-.

35 24. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 18, 21 y 22 en donde Z_a es metileno, R₆ es =O, a y b son cada uno 2 y A' es -O-.

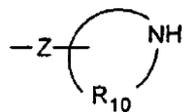
25. El compuesto o sal de la reivindicación 18 en donde Z_a es un enlace o alquileo.

40 26. El compuesto o sal de la reivindicación 1 en donde:

R₃ se selecciona del grupo que consiste en -Z-N(R₈)H y



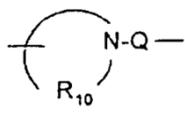
45 con la condición de que Z también puede ser un enlace cuando R₃ es



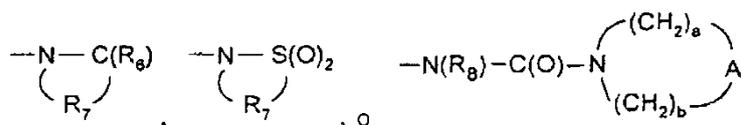
50 27. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en donde n es 0.

55 28. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 ó 7 en donde Het o Het' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolaniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, aziridinilo, azepaniilo, diazepaniilo, dihidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, octahidroisoquinolin-(1*H*)-ilo, dihidroquinolin-(2*H*)-ilo, octahidroquinolin-(2*H*)-ilo, dihidro-1*H*-imidazolilo, y piperazinilo.

29. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilenilo, ariloxialquilenilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquilsulfonilalquilenilo, -X-Y-R₄, -X-R₅, y heterociclilalquilenilo, en donde el heterociclilo del grupo heterociclilalquilenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; en donde X es alquilenilo; Y es -N(R₈)-C(O)-, -N(R₈)-S(O)₂-, -N(R₈)-C(O)-N(R₈)-, o



R₄ es alquilo, arilo o heteroarilo; y R₅ es



30. El compuesto o sal de la reivindicación 29 en donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en 2-hidroxi-2-metilpropilo, 2-metilpropilo, propilo, etilo, metilo, 2,3- dihidroxipropilo, 2-fenoxietilo, 4-[(metilsulfonil)amino]butilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo; 2-(acetilamino)-2-metilpropilo, 2-[[isopropilamino]carbonil]amino}-2-metilpropilo.
- 4-[[isopropilamino]carbonil]amino}butilo, 4-(1,1-dioxidoisothiazolidin-2-il)butilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilmetilo, y (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo.
31. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilenilo, e hidroxialquilenilo.
32. El compuesto o sal de la reivindicación 31 en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, hidroximetilo, y 2-hidroxietilo.
33. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 8 a 11, 13, 14, 15, 17, y 26 a 32 en donde Z es alquilenilo.
34. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 junto con un soporte farmacéuticamente aceptable.
35. Uso de un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la fabricación de un medicamento para inducir la biosíntesis de citocinas en un animal.
36. Uso de un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad vírica.
37. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neoplásica.
38. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 7-(3-aminopropoxi)-1-(2-metilpropil)-2-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina.
39. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 7-(3-aminopropoxi)-2-(2-metoxietil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina.
40. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 7-(2-aminoetoxi)-2- etil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina.
41. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-[4-amino-7-(2-aminoetoxi)-2-ethoxymethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol.