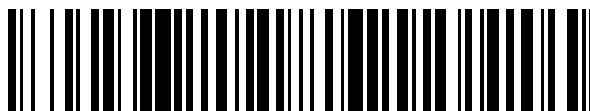


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 046**

51 Int. Cl.:

C07D 471/06 (2006.01)

C07D 487/06 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2013 PCT/EP2013/073311**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14072435**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2013 E 13786679 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2917217**

54 Título: **Bencimidazoles tricíclicos sustituidos como inhibidores de cinasa**

30 Prioridad:

08.11.2012 GB 201220157

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

01.08.2017

73 Titular/es:

**ul. Bobrzynskiego 14
ul. Bobrzynskiego 14
30 348 Krakow, PL**

72 Inventor/es:

**RZYMSKI, TOMASZ;
ZAREBSKI, ADRIAN;
DREAS, AGNIESZKA;
OSOWSKA, KAROLINA;
KUCWAJ, KATARZYNA;
FOGT, JOANNA;
CHOŁODY, MAREK;
GALEZOWSKI, MICHAŁ;
CZARDYBON, WOJCIECH;
HORVATH, RAYMOND;
WIKLIK, KATARZYNA;
MILIŁ, MARIUSZ y
BRZÓZKA, KRZYSZTOF**

74 Agente/Representante:

ELZABURU SLP, .

ES 2 628 046 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

Bencimidazoles tricíclicos sustituidos como inhibidores de cinasa

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a bencimidazoles tricíclicos sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, en donde las composiciones farmacéuticas son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con CDK8 tales como cánceres (por ejemplo, cáncer colorrectal, melanoma, cáncer de pulmón y otras neoplasias sólidas y hematológicas), enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

Antecedentes de la invención

- 10 Las proteína cinasas son enzimas dedicadas a transferir grupos fosfato de ATP a una proteína sustrato. La fosforilación de las proteínas diana da como resultado un cambio funcional de su actividad y también puede modificar la asociación con otras proteínas, el tráfico y la localización subcelular. Se estima que hasta el 30 % de todas las proteínas pueden ser modificadas por cinasas. Por esta razón, las cinasas son reguladores clave de la mayoría de las rutas celulares, especialmente las implicadas en la transducción de señales. La fosforilación es un modo de transmisión de información a nivel biomolecular.

Existen proteína cinasas receptoras, que están localizados en membranas celulares, y proteína cinasas no receptoras, que están localizadas en el citoplasma.

- 20 Las proteína cinasas dependientes de ciclina (CDK) son cinasas no receptoras que requieren ciclina para su actividad. Las CDK comprenden una familia de cinasas Ser/Thr divididas en dos grupos, incluyendo las CDK del ciclo celular, que orquestan la progresión del ciclo celular, y las CDK transcripcionales, que contribuyen a la regulación transcripcional [Malumbres et al., *Nat Rev Cancer* 9: 153-166, (2009); Sausville, *Trends Mol Med* 8: S32-S37, (2002)]. El primer grupo incluye componentes centrales de la maquinaria del ciclo celular, incluyendo cinasas 4 y 6 dependientes de ciclina D, así como complejos ciclina E/CDK2, que fosforilan secuencialmente la proteína de retinoblastoma, Rb, para facilitar la transición G1/S. Las cinasas 2 y 1 dependientes de ciclina A son necesarias para la progresión ordenada de la fase S, mientras que los complejos de ciclina B-CDK1 controlan la transición G2/M y participan en la progresión mitótica [Pines, *Semin Cancer Biol* 5: 305-313, (1994)]. La activación funcional de las CDK del ciclo celular depende, en parte, de la formación de complejos ciclina-CDK heterodiméricos, que pueden modularse por asociación con inhibidores endógenos de Cip/Kip o INK4 [Sherr et al., *Genes Dev* 13: 1501-1512, (1999)]. Las CDK también están reguladas por fosforilación, incluyendo eventos positivos dirigidos por la cinasa activadora de CDK (CAK, ciclina H/CDK7/MAT1) y eventos de fosforilación negativos [Morgan, *Nature* 374: 131-134, (1995)].

- 35 Las CDK transcripcionales, que incluyen ciclina H-CDK7, ciclina C-CDK8 y ciclina T-CDK9 (P-TEFb), promueven la iniciación y el alargamiento de los transcritos de ARN emergentes por fosforilación del dominio carboxi terminal (CTD) de la ARN polimerasa II. CDK8 es una parte del complejo Mediador que funciona como un coactivador transcripcional en todos los eucariotas. Además, se describieron otros dos componentes cinasa de este complejo CDK11 y CDK19 (que es estructuralmente similar a CDK8) [Drogat et al. *Cell Reports* 2: 1-9, (2012)]. CDK8 funciona como una oncoproteína, especialmente en los cánceres colorrectales donde regula la actividad de β -catenina, y existe un interés considerable en el desarrollo de fármacos dirigidos específicamente a la actividad de la cinasa CDK8 [Firestein et al., *Nature* 7212: 547-551, (2008)].

- 40 La CDK8 reside en una región de Chr. 13 que se sabe que experimenta una ganancia cromosómica en el 40-60 % de los cánceres colorrectales. Además, se detectó una alta expresión de CDK8 en tumores al 70 % mediante inmunohistoquímica [Adler et al., *Cancer Res.* 72: 2129-2139, (2008)]. Las células de cáncer colorrectal que expresan niveles elevados de CDK8 son altamente dependientes de su expresión para la proliferación [Firestein et al., *Nature* 7212: 547-551, (2008)]. CDK8 se requiere para promover el crecimiento rápido de tumores, así como
- 45 mantener los tumores de CRC en un estado no diferenciado. La expresión de CDK8 indujo la formación de focos, el crecimiento de colonias independientes de anclaje y la formación de tumores en animales inmunodeficientes [Adler et al., *Cancer Res.* 72: 2129-2139, (2008)].

- 50 Los niveles de CDK8 también se elevan en respuesta a la pérdida de la variante de histona macroH2A (mH2A) [Kapoor et al. *Nature* 468(7327): 1105-1109, (2011)]. La pérdida de la isoforma de histona mH2A promueve el fenotipo maligno de las células de melanoma. Las funciones promotoras de tumor de mH2A están mediadas, al menos parcialmente, por la regulación positiva de CDK8. La desactivación de CDK8 fue capaz de suprimir la proliferación potenciada de células de melanoma inducida por la pérdida de mH2A in vitro e in vivo.

- 55 CDK8 también participa en la actividad secretora de células senescentes en respuesta a la quimioterapia. La inhibición selectiva de CDK8 y CDK19 reprimió la expresión de ciertas citocinas y factores de crecimiento que se liberan en respuesta al tratamiento de quimioterapia y estimulan el crecimiento tumoral [Porter et al., *PNAS* (34) 109: 13799-13804, (2012)]. El papel de CDK8 en la expresión de citocinas proinflamatorias tales como TNF α e IL6, tras la

estimulación con factores exógenos y endógenos, tales como LPS y otros agonistas de TLR, hasta el momento no se ha informado en la bibliografía a nuestro entender. Por lo tanto, CDK8 puede ser considerado como una novedosa diana emergente en el tratamiento de trastornos autoinmunes e inflamatorios.

- 5 La supresión de la cinasa CDK8 es también una estrategia atractiva para dirigir los cánceres colorrectales, incluyendo estas terapias resistentes a anti-EGFR debido a mutaciones activadoras en KRAS y BRAF aguas abajo en la ruta [Donner et al., Nat Struct Mol Biol. 17: 194-201, (2010)].

Por el contrario, la deficiencia de CDK8 en células metazoarias "normales" cultivadas no afectó a la viabilidad celular [Westerling et al., Nature. 382:638-42 (1996)]. Por lo tanto, los inhibidores de CDK8 se consideran agentes prometedores contra el cáncer.

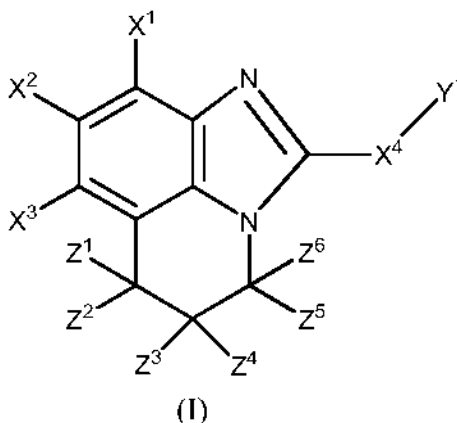
- 10 La alta expresión de CDK8 aumentó significativamente la mortalidad específica de cáncer de colon [Firestein et al, Int J Cancer 126(12): 2863-2873, (2010)] y disminuyó la duración de la supervivencia libre de recaída en pacientes con cáncer de mama y ovario [Porter et al., PNAS (34) 109: 13799-13804, (2012)].

- 15 La mayoría de los inhibidores de molécula pequeña bloquean las cinasas uniéndose al sitio de unión a ATP, que está altamente conservado, especialmente en la familia de las CDK. La mayoría de los inhibidores de CDK conocidos, sin embargo, son poco selectivos y presentan efectos secundarios no deseados. Por lo tanto, son deseables las moléculas pequeñas que selectivamente se dirigen a la cinasa transcripcional CDK8 cuando se trata, por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Objetos y resumen de la invención

- 20 Los inventores de la presente invención, entre otros, encontraron sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, muestran una actividad inhibitoria selectiva contra CDK8.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde

- 25 X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} , con la condición de que al menos dos sustituyentes seleccionados entre X^1 , X^2 y X^3 no sean H;
- Z^1 y Z^2 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;
- 30 Z^3 y Z^4 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;
- Z^5 y Z^6 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^5 y Z^6 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;
- X^4 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en $-NR^4$, $-N(R^4)(CH_2)$, $-C(=O)NH$ y $-C(=O)$;
- 35 R^4 se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} ;
- Y^1 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-C(=O)NH$, en donde dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$, $-ST^1$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros
- 40 y en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;
- T^1 , T^2 y T^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o

- más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitro, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^7$, $-S(=O)_2OT^8$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$; T^4 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitro, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^8$, $-S(=O)_2OT^7$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$; T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, hidroxilo, tiol, nitro y ciano; y T^8 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, hidroxilo, tiol, nitro y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En una realización particularmente preferida, Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4-$ o $-C(=O)NH-$, en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$ $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$.
- En otra realización particularmente preferida más, X^4 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en $-NR^4-$ y $-N(R^4)(CH_2)-$ e Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4-$, en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$.
- En otra realización particularmente preferida, dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros se selecciona del grupo que consiste en azetidina, oxetano, tietano, ciclopentilo, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiolano, pirazolidina, ciclohexilo, piperidina, tetrahidropirano, tiano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, bencilo, azepano, oxepano y tiepano, preferiblemente del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, ciclohexilo, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tiomorfolina, piridina, bencilo y azepano. En una realización particularmente preferida, dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros se selecciona del grupo que consiste en piperidina, morfolina y piperazina, y es lo más preferiblemente piperazina.
- En otra realización preferida, dicho heterociclo saturado de 5 a 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina y piperazina.
- En otra realización preferida, X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} , con la condición de que al menos dos sustituyentes seleccionados entre X^1 , X^2 y X^3 no sean H, en donde dicho -alquilo C_{1-3} es metilo o etilo, preferiblemente metilo. Puede preferirse particularmente que X^1 sea metilo.
- En otra realización preferida, X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} . Puede preferirse adicionalmente que dicho -alquilo C_{1-3} sea metilo o etilo, más preferiblemente metilo.
- En otra realización preferida, X^1 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} , y X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I y -alquilo C_{1-3} . También puede preferirse que X^1 se seleccione del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} , y X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I y metilo. En otra realización preferida, X^1 es metilo y X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I.
- En otra realización preferida, X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I. En una realización particularmente preferida, X^1 , X^2 y X^3 son cada uno Br.
- En otra realización preferida, al menos dos sustituyentes seleccionados entre X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I.
- En otra realización preferida, Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$. Puede preferirse que Z^1 y Z^2 sean cada uno H.
- En otra realización preferida, Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$. Puede preferirse que Z^3 y Z^4 sean cada uno H.
- En otra realización preferida, Z^5 y Z^6 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$. Puede preferirse que Z^5 y Z^6 sean cada uno H.

En una realización preferida, X^4 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en $-NR^4$ - y $-N(R^4)(CH_2)-$.

En otra realización preferida, X^4 es $-NR^4$ - e Y^1 se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} , en donde dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$, $-ST^1$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros. En esta realización, puede preferirse particularmente que dicho heterociclo saturado de 5 a 6 miembros se seleccione del grupo que consiste en pirrolidina, piperazina y morfolina, siendo el punto de unión nitrógeno. Además, puede preferirse que dicho -alquilo C_{1-6} sea un -alquilo C_{1-3} .

En otra realización preferida, X^4 está ausente e Y^1 es un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho heterociclo saturado de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$. En esta realización, puede preferirse particularmente que dicho heterociclo saturado de 4 a 7 miembros se seleccione del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y azepano con nitrógeno como punto de unión. Piperazina o piperidina pueden preferirse particularmente a este respecto. Puede preferirse adicionalmente que dicho heterociclo saturado de 4 a 7 miembros sea un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, preferiblemente un heterociclo saturado de 6 miembros, que se selecciona preferiblemente entre piperidina y piperazina.

En otra realización preferida, X^4 está ausente e Y^1 es un heterociclo saturado de 6 miembros, en donde dicho heterociclo saturado de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con $-N(T^2)(T^3)$. En esta realización, puede preferirse particularmente que dicho heterociclo saturado de 6 miembros sea piperazina con nitrógeno como punto de unión.

En otra realización preferida, X^4 está ausente e Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado de 6 miembros, en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$. En esta realización, puede preferirse particularmente que dicho heterociclo saturado de 6 miembros se seleccione del grupo que consiste en piperazina y piperidina con carbono como punto de unión.

En otra realización preferida, X^4 es $-NR^4$ - e Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado de 4 a 6 miembros, en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$. En esta realización, puede preferirse particularmente que dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 6 miembros se seleccione del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, ciclohexilo, piperidina, tetrahidropirano, piridina y bencilo con carbono como punto de unión.

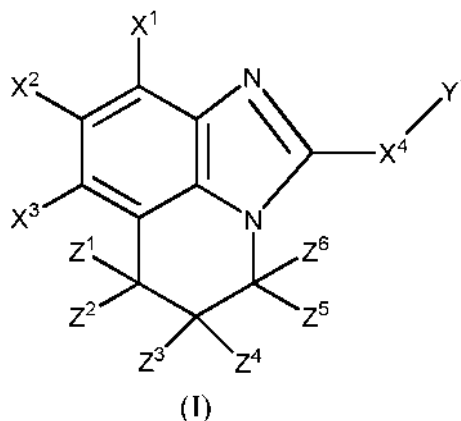
En otra realización preferida, T^1 , T^2 y T^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitró y ciano.

En otra realización preferida, T^4 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitró y ciano.

En otra realización preferida, T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino e hidroxilo.

En otra realización preferida, T^8 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino e hidroxilo.

La realización (A) del primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en donde

X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} , con la condición de que al menos dos sustituyentes seleccionados entre X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I;

Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;

Z^3 y Z^4 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$; Z^5 y Z^6 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^5 y Z^6 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;

X^4 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en $-NR^4$, $-N(R^4)(CH_2)$, $-C(=O)NH$ y $-C(=O)$;

R^4 se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} ;

Y^1 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-C(=O)NH$, en donde dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$, $-ST^1$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;

T^1 , T^2 y T^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitro, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^7$, $-S(=O)_2OT^8$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

T^4 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitro, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^8$, $-S(=O)_2OT^7$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, hidroxilo, tiol, nitro y ciano; y

T^8 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, hidroxilo, tiol, nitro y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida de la realización (A) del primer aspecto, X^1 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} ; y X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I. Puede preferirse además a este respecto que X^1 se seleccione del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} ; y X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I. Puede preferirse también a este respecto que X^1 sea -alquilo C_{1-3} , preferiblemente metilo; y X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I. En una realización particularmente preferida en relación con el presente párrafo, X^2 y X^3 son Br.

En otra realización preferida de la realización (A) del primer aspecto, Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-C(=O)NH$, en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$.

En otra realización preferida más de la realización (A) del primer aspecto, X^4 está ausente e Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o

- insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -C(=O)H, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹ y -alquilo C₁₋₃, en donde dicho -alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OT¹ y -N(T²)(T³). Con respecto a lo anterior, dicho carbociclo o heterociclo saturado o
- 5 insaturado aromático de 4 a 7 miembros puede seleccionarse del grupo que consiste en azetidina, oxetano, tietano, ciclopentilo, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiolano, pirazolidina, ciclohexilo, piperidina, tetrahidropirano, tiano, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, bencilo, azepano, oxepano y tiepano, preferiblemente del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, ciclohexilo, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tiomorfolina, piridina, bencilo y azepano; una selección del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina y piperazina puede preferirse
- 10 particularmente. Puede preferirse además a este respecto que X⁴ este ausente e Y¹ sea un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho heterociclo saturado de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -C(=O)H, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹ y -alquilo C₁₋₃, en donde dicho -alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OT¹ y -N(T²)(T³).
- 15 Puede preferirse además en la realización (A) del primer aspecto que X⁴ esté ausente e Y¹ sea piperazina, en donde dicha piperazina está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -C(=O)H, -OT¹, -N(T²)(T³), -C(=O)N(T²)(T³), -C(=O)OT¹, -ST¹ y -alquilo C₁₋₃, en donde dicho -alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OT¹ y -N(T²)(T³). Finalmente, puede preferirse a este respecto que X⁴ esté ausente e Y¹ sea piperazina, en donde el punto
- 20 de unión en dicha piperazina es nitrógeno.
- Aún en otra realización preferida de la realización (A) del primer aspecto, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₆, -OT¹ y -N(T²)(T³). Puede preferirse a este respecto que Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ se seleccionen cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H y -alquilo C₁₋₆. Puede preferirse particularmente a este respecto que Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ sean cada uno H.
- 25 En otra realización preferida más de la realización (A) del primer aspecto, T¹, T² y T³ se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, nitro y ciano. Además, T⁴ puede ser -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -N(T⁵)(T⁶), -OT⁷, -ST⁷, nitro y ciano. Además, T⁵, T⁶ y T⁷ pueden seleccionarse cada uno independientemente de H y -alquilo C₁₋₆ opcionalmente
- 30 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino e hidroxilo. Finalmente, T⁸ puede seleccionarse de -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino e hidroxilo.
- Un compuesto particularmente preferido del primer aspecto de la invención es 7,8-dibromo- 9-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-j]quinolina, particularmente la sal hidrocloreto del mismo.
- 35 En otra realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. La sal hidrocloreto puede preferirse particularmente.
- 40 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto según el primer aspecto que se ha descrito anteriormente, incluyendo todas las realizaciones preferidas que se han mencionado anteriormente. Las realizaciones preferidas del segundo aspecto hacen referencia a la descripción de la presente invención en más detalle.
- 45 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica según la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades específicas, como se expondrá más adelante en más detalle.

Descripción de las figuras

Figura 1: Inhibición del crecimiento de tumor HCT116 por administración oral de los compuestos "Ejemplo 6" y "Ejemplo 1K" en ratones NOD/SCID.

Figura 2: Viabilidad de las células HCT116 tratadas con el compuesto "Ejemplo 6", Oxaliplatino o una combinación de los mismos.

Figura 3: Niveles inducidos por LPS de IL6 y TNF alfa y reducción dependiente de la dosis en la producción de citocina IL6 y TNFalfa por el tratamiento del compuesto "Ejemplo 6" en RAW 264,7.

Figura 4: La represión de la invasividad de las células HCT116 por el compuesto "Ejemplo 1K" presenta concentraciones en aumento y ensayos realizados en cámaras de invasión de Matrigel.

Descripción detallada de la invención

Los inventores de la presente invención, entre otros, han logrado identificar nuevos compuestos que inhiben eficazmente CDK8. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse particularmente en el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

- 5 Antes de que algunas de las realizaciones de la presente invención se describan con más detalle, se presentan las siguientes definiciones.

1. Definiciones

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas singulares de "un" y "una" también incluyen los plurales correspondientes a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

- 10 El término "aproximadamente" en el contexto de la presente invención representa un intervalo de precisión que comprenderá un experto en la técnica para asegurar aún el efecto técnico de la característica en cuestión. El término típicamente indica una desviación del valor numérico indicado de $\pm 10\%$ y preferiblemente $\pm 5\%$.

- 15 Debe entenderse que la expresión "que comprende" no es limitante. Para los propósitos de la presente invención, se considera que la expresión "que consiste en" es una realización preferida de la expresión "que comprende". Si en lo sucesivo en el presente documento se define que un grupo comprende al menos un cierto número de realizaciones, también se entiende que incluye un grupo que preferiblemente consiste en estas realizaciones solamente.

- 20 El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{1-6} indica que el grupo puede tener de 1 a 6 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. Si no hay indicación de átomos de carbono del alquilo, el término "alquilo" se refiere a un alquilo C_{1-15} , preferiblemente un alquilo C_{1-10} , y más preferiblemente a un alquilo C_{1-4} .

- 25 En general, el número de átomos de carbono presentes en un grupo dado se denomina "Cx-y" donde x e y son los límites inferior y superior, respectivamente. Por ejemplo, un grupo designado como " C_{1-5} " contiene de 1 a 5 átomos de carbono. El número de carbonos, como se utiliza en las definiciones en el presente documento, se refiere a una estructura de carbono y ramificación de carbono, pero no incluye átomos de carbono de los sustituyentes. Los ejemplos generales de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y pentilo. Por ejemplo, el término "alquilo C_{1-3} " se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-3 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C_{1-3} incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo e isopropilo. Por ejemplo, el término "alquilo C_{6-10} " se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 6-10 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C_{6-10} incluyen, pero sin limitación, hexilo, octilo y decilo.

- 35 El término "heterociclo" se refiere a una estructura cíclica que comprende átomos de carbono y al menos un heteroátomo. El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Un heterociclo puede contener en general diferentes heteroátomos. Para la presente invención, puede preferirse nitrógeno como heteroátomo. Además, para la presente invención, puede preferirse que un heterociclo comprenda uno o dos heteroátomos. Si se hace referencia a un heterociclo específico en el presente documento (tal como, por ejemplo, a piperazina), esta referencia debe entenderse como relacionada con la estructura comúnmente usada y definida de dicho heterociclo en el campo de la química.

- 40 Si, por ejemplo, se hace referencia en el presente documento a un "carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros", debe entenderse que el término "aromático" se usa en combinación con el término "insaturado" solamente; por lo tanto, la definición anterior también puede considerarse como una definición corta de un carbociclo o heterociclo saturado no aromático de 4 a 7 miembros o insaturado aromático de 4 a 7 miembros". Por supuesto, el término "aromático", como se utiliza en la definición corta, no debe leerse en combinación con el término "saturado" puesto que de otro modo se haría referencia a un "carbociclo o heterociclo saturado aromático" no existente.

- 45 El término "halógeno" incluye fluoruro, bromuro, cloruro o yoduro. El término "amino" representa $-NH_2$, el término "hidroxilo" es $-OH$, el término "tiol" es $-SH$, el término "nitro" es $-NO_2$, el término "ciano" es $-CN$ y "oxo" es $=O$. "Ramificación de carbono" o "alquilo ramificado" significa que uno o más grupos alquilo, tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan uno o ambos hidrógenos en un grupo $-CH_2-$ de una cadena alquilo lineal.

- 50 Si un sustituyente no está definido como el sustituyente final sino más bien como un sustituyente puente (tal como, por ejemplo, la definición X^4 de $-NR^4(CH_2)-$), la definición se usa preferiblemente en términos de la estructura de un compuesto del presente invención de izquierda a derecha en la estructura global. Esto significa, por ejemplo, para $-NR^4(CH_2)-$ que el nitrógeno está unido al resto bencimidazol, mientras que $-CH_2-$ está unido al sustituyente Y^1 .

- 55 Si se define un punto de unión en un heterociclo, se refiere a un átomo en el heterociclo, al que se une el resto restante del compuesto. En la mayoría de los casos de la presente invención, esto puede referirse, por ejemplo, a la unión de X^4 a un heterociclo o, como alternativa, si X^4 no está presente, a la unión del resto de bencimidazol en la

posición 2 al heterociclo (enlace directo).

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden conducir a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente invención también pretende incluir todas estas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas, a menos que se especifique otra cosa. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, pretende incluir los isómeros geométricos E y Z. Se pretende que todos los tautómeros se incluyan también en la presente invención.

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros). El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superimponible en su imagen especular y, por lo tanto, ópticamente activa, en donde el enantiómero gira el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen especular gira el plano de luz polarizada en la dirección opuesta. El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva. El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

"Agente farmacéuticamente activo", como se utiliza en el presente documento, significa que un compuesto es potente para modular una respuesta en un ser humano o animal in vivo. Cuando se hace referencia a un compuesto como "el único agente farmacéuticamente activo", pretende describir que la actividad de una composición farmacéutica correspondiente se debe únicamente a dicho agente activo.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos comúnmente comprendidos en composiciones farmacéuticas, que se conocen por el experto en la técnica. Dichos compuestos o excipientes se enumeran de forma ejemplar a continuación. En vista de la definición de "agente farmacéuticamente activo" como se ha dado anteriormente, un excipiente farmacéuticamente aceptable puede definirse como farmacéuticamente inactivo.

A continuación, se describen con más detalle las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede formularse para la aplicación oral, bucal, nasal, rectal, tópica, transdérmica o parenteral. La aplicación oral puede ser preferida. La aplicación parenteral también puede ser preferida e incluye administración intravenosa, intramuscular o subcutánea. El compuesto según la fórmula (I) debe aplicarse en cantidades farmacéuticamente eficaces, por ejemplo en las cantidades que se exponen a continuación en el presente documento.

Una composición farmacéutica de la presente invención también se puede designar como formulación o forma de dosificación. Un compuesto de fórmula (I) también se puede designar a continuación como agente (farmacéuticamente) activo o compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formas de dosificación sólidas o líquidas o pueden tener un carácter intermedio, por ejemplo, de tipo gel, dependiendo, entre otros, de la vía de administración.

En general, las formas de dosificación de la invención pueden comprender diversos excipientes farmacéuticamente aceptables que se seleccionarán dependiendo de qué funcionalidad se va a conseguir para la forma de dosificación. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" en el sentido de la presente invención puede ser cualquier sustancia utilizada para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas, incluyendo materiales de recubrimiento, materiales formadores de película, cargas, agentes desintegrantes, materiales modificadores de liberación, materiales vehículo, diluyentes, agentes de unión y otros adyuvantes. Los excipientes típicos farmacéuticamente aceptables incluyen sustancias tales como sacarosa, manitol, sorbitol, almidón y derivados de almidón, lactosa, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, desintegrantes y agentes tamponantes.

El término "vehículo" representa sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables con las que se combina el principio activo para facilitar la aplicación. Los vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agua, soluciones salinas, alcoholes, aceites, preferiblemente aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, tensioactivos, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroátricos, hidroximetil-celulosa, polivinilpirrolidona y similares. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, saporíferos y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen perjudicialmente con el compuesto activo.

Si se consideran formas de dosificación líquidas para la presente invención, éstas pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones y jarabes farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente

usados en la técnica tales como agua. Estas formas de dosificación pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para dar volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes/saporíferos.

Para la aplicación parenteral, vehículos particularmente adecuados consisten en soluciones, preferiblemente soluciones aceitosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral son particularmente preferidas e incluyen soluciones acuosas de los compuestos de fórmula (I) en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como suspensiones oleosas inyectables apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano.

Las formas de dosificación particularmente preferidas son preparaciones inyectables de un compuesto de fórmula (I). Así, las suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles pueden por ejemplo ser formuladas de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión adecuados. Una preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden usarse se encuentran agua y una solución isotónica de cloruro sódico. Los aceites estériles también se usan convencionalmente como disolvente o medio de suspensión.

Los supositorios para la administración rectal de un compuesto de fórmula (I) se pueden preparar, por ejemplo, mezclando el compuesto con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao, triglicéridos sintéticos y polietilenglicoles que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura rectal de tal forma que se fundan en el recto y liberan el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) a partir de dichos supositorios.

Para la administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar convenientemente en forma de un aerosol pulverizado de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las formas de dosificación oral pueden ser líquidas o sólidas e incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones efervescentes, grageas y gránulos. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener como excipiente sólido, opcionalmente triturando una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Las formas de dosificación oral pueden formularse para asegurar una liberación inmediata del compuesto de fórmula (I) o una liberación sostenida del compuesto de fórmula (I).

Una forma de dosificación sólida puede comprender un recubrimiento de película. Por ejemplo, la forma de dosificación de la invención puede estar en forma de un denominado comprimido con película. Una cápsula de la invención puede ser una cápsula de gelatina dura de dos piezas, una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa de dos piezas, una cápsula de dos piezas hecha de celulosa vegetal o a base de plantas o una cápsula de dos piezas hecha de polisacárido.

La forma de dosificación de acuerdo con la invención puede formularse para aplicación tópica. Las formas de aplicación farmacéutica adecuadas para tal aplicación pueden ser un pulverizador nasal tópico, formas de administración sublingual y parches cutáneos de liberación controlada y/o sostenida. Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de un modo convencional.

Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocido en la técnica de farmacia. Los métodos pueden incluir la etapa de asociar los compuestos con un vehículo que consta de uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan uniéndolos uniformemente e íntimamente los compuestos en asociación con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto. Las unidades de dosis líquidas son viales o ampollas. Las unidades de dosis sólidas son comprimidos, cápsulas y supositorios.

En cuanto a los pacientes humanos, el compuesto de fórmula (I) se puede administrar a un paciente en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg al día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a

aproximadamente 10 mg al día, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg al día.

Una composición farmacéutica según la presente invención puede usarse particularmente en el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamatorias. A continuación se presentan breves definiciones de los términos más relevantes a este respecto. Se observa que el tratamiento del cáncer incluye el tratamiento de cánceres metastásicos y/o de metástasis y, por lo tanto, también se refiere a la inhibición del proceso de metástasis durante el tratamiento del cáncer (particularmente para el cáncer de colon como se muestra en el ejemplo 3.17 de la presente solicitud).

El término cáncer se refiere a un grupo de enfermedades en las que las células son agresivas (crecen y se dividen sin respetar los límites normales), invasivas (invaden y destruyen los tejidos adyacentes), y a veces metastásicas (se propagan a otras localizaciones del cuerpo). Estas tres propiedades malignas de los cánceres los diferencian de los tumores benignos, que se autolimitan en su crecimiento y no invaden ni metastatizan (aunque algunos tipos de tumores benignos son capaces de convertirse en malignos). Un tipo particular de cáncer es un cáncer que forma tumores sólidos. Dichos tumores sólidos que forman cáncer pueden ser cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, carcinoma de próstata o carcinoma escamoso oral. Otros tumores sólidos que forman cáncer para los que las composiciones de la invención serían adecuadas pueden seleccionarse del grupo que consiste en carcinomas corticales suprarrenales, histiocitomas fibrosos angiomaoides (AFH), carcinomas de vejiga de células escamosas, carcinomas uroteliales, tumores óseos, por ejemplo, adamantinomas, quistes óseos aneurismáticos, condroblastomas, condromas, fibromas condromixóides, condrosarcomas, displasias fibrosas del hueso, tumores de células gigantes, osteocondromas u osteosarcomas, tumores de mama, por ejemplo, carcinomas ductales secretores, cordomas, hidradenomas de células claras de la piel (CCH), adenocarcinomas colorrectales, carcinomas de la vesícula biliar y conductos biliares extrahepáticos, hepatocelular y colangiocarcinomas combinados, fibrogénesis imperfecta ósea, adenomas de la glándula salivar pleomórfica y carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, carcinomas de células renales cromóforas, carcinomas de células renales claras, nefroblastomas (tumor de Wilms), carcinomas de células renales papilares, tumores renales primarios de ASPSCR1-TFE3 t(X;17)(p11;q25), carcinomas de células renales, carcinomas de células escamosas laríngeas; adenomas hepáticos, hepatoblastomas, carcinomas hepatocelulares, carcinomas de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno de partes blandas, meduloblastomas, meningiomas, neuroblastomas, tumores astrocíticos, ependimomas, tumores de la vaina del nervio periférico, tumores neuroendocrinos, por ejemplo, feocromocitomas, neurofibromas, carcinomas de células escamosas orales; tumores de ovario, por ejemplo, tumores epiteliales de ovario, tumores de células germinales o tumores del cordón estromal sexual, pericitomas, adenomas hipofisarios, melanomas uveales posteriores, tumores rabdoides, melanomas cutáneos, histiocitomas fibrosos cutáneos benignos, leiomiomatosis intravenosa, angiomixomas agresivos, liposarcomas, liposarcomas mixoides, sarcomas fibromixóides de bajo grado, leiomiosarcomas de tejido blando, sarcomas sinoviales bifásicos, condromas de tejido blando, sarcomas alveolares de partes blandas, sarcomas de células claras, tumores desmoplásico de células redondas pequeñas, elastofibromas, tumores de Ewing, condrosarcomas mixoides extrasqueléticos, tumores inflamatorios miofibroblásticos, lipoblastomas, lipoma, tumores lipomatosos benignos, liposarcomas, tumores lipomatosos malignos, mioepiteliomas malignos, rhabdomyosarcomas, sarcomas sinoviales, cáncer de células escamosas, exostosis subungueal, tumores de células germinales en el testículo, seminomas espermatocíticos, carcinomas anaplásicos (no diferenciados), tumores oncocíticos, carcinomas papilares, carcinomas del cuello uterino, carcinomas de endometrio, leiomioma, así como tumores de la vulva y/o vagina. En una realización de la invención, el cáncer es un cáncer del tracto gastrointestinal (por ejemplo, colon y recto), del pulmón o un melanoma.

La expresión "cáncer relacionado con CDK8" se refiere al cáncer en el que un CDK8 se ha convertido en un gen esencial. Los cánceres dependientes de CDK8 se pueden identificar fácilmente agotando las células de expresión de CDK8 e identificando los cánceres que son al menos parcialmente reprimidos en ausencia de la misma. Debido a las similitudes estructurales y funcionales entre CDK8 y CDK19, la expresión cáncer relacionado con CDK8 también puede aplicarse al cáncer en el que CDK19 juega un papel similar a CDK8.

La expresión "trastornos autoinmunes e inflamatorios relacionados con CDK8" se refiere a las afecciones en las que la expresión de citocinas proinflamatorias depende, al menos parcialmente, de la actividad de CDK8. Estas afecciones podrían ser fácilmente identificadas por el agotamiento de las células de la expresión de CDK8, e identificación de las células que expresan niveles más bajos de citocinas proinflamatorias en ausencia de la misma.

El término "autoinmune" se refiere al proceso mediante el cual los componentes del sistema inmune, tales como anticuerpos o linfocitos, atacan o dañan moléculas, células o tejidos del organismo que los produce. La expresión "trastornos autoinmunes" se refiere a enfermedades en las que el daño, tal como daño tisular, o patogénesis es, al menos parcialmente, resultado de un proceso autoinmune que surge de una respuesta inmune inadecuada del cuerpo frente a sustancias y tejidos normalmente presentes en el cuerpo. A modo de ejemplo, la expresión "enfermedad autoinmune" incluye aquellas enfermedades que están mediadas, al menos parcialmente, por una respuesta Th1 y se refiere a la diferenciación de linfocitos T auxiliares de precursores en distintas poblaciones de células Th1 efectoras, e incluye la secreción de citocinas de células Th1, tales como linfocitos T citotóxicos IFN-gamma, IL-2, y TNF-beta o CD8+. Las enfermedades autoinmunes incluyen el rechazo del aloinjerto, enfermedades tiroideas autoinmunes (tales como enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto), uveorretinitis autoinmune, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enteritis regional, enteritis granulomatosa, ileítis distal, ileítis regional e ileítis terminal), diabetes mellitus

dependiente de insulina, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleroderma, y lupus eritematoso sistémico.

La expresión "trastornos inflamatorios" se refiere a afecciones patológicas mediadas por la función de los linfocitos T y B, tales como artritis reumatoide, lupus, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria del intestino.

- 5 La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para tratar o prevenir una enfermedad, o afección particular.

En una realización preferida relacionada con las composiciones farmacéuticas de la presente invención, dicha composición farmacéutica comprende dicho compuesto como el único agente farmacéuticamente activo.

- 10 Como alternativa, dicha composición farmacéutica comprende al menos otro agente farmacéuticamente activo independiente además de dicho compuesto. Como se ha descrito anteriormente, la composición farmacéutica según la presente invención, puede ser utilizada particularmente en el tratamiento de un cáncer, una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria de tal forma que al menos otros agentes farmacéuticamente activos independientes dirigidos al tratamiento de tal enfermedad particular puedan estar presentes adicionales.

- 15 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como coadyuvantes para el tratamiento del cáncer, es decir, pueden usarse junto con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo, un quimioterapéutico que funciona mediante el mismo mecanismo o mediante un mecanismo diferente de acción.

Además, los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo, un compuesto antiinflamatorio, un compuesto inmunosupresor o un agente inmunodepletante que funciona por el mismo mecanismo de acción o un mecanismo de acción diferente.

20 2. Formulaciones alternativas

Se describen además:

Método de administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

- 25 Método de tratamiento de una enfermedad seleccionada entre la enfermedad como se describe en el presente documento administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

- 30 Método para tratar un trastorno relacionado con CDK8, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

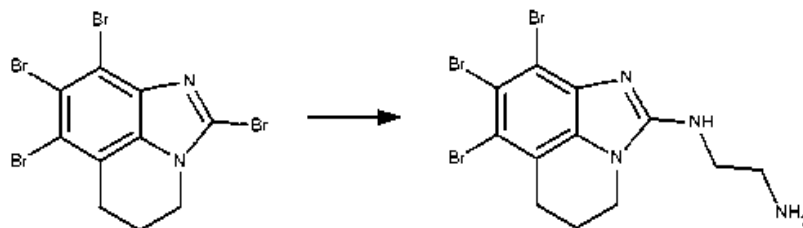
- 35 Método para tratar un cáncer relacionado con CDK8, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

- 40 Método para tratar un trastorno autoinmune o inflamatorio relacionado con CDK8, comprendiendo dicho método la etapa de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéutica de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente (incluyendo las realizaciones preferidas).

A continuación, se describen ejemplos de realizaciones de la presente invención. Sin embargo, dichos ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención.

3. Ejemplos

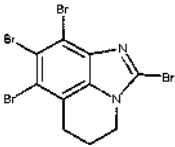
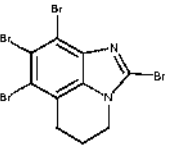
3.1. Ejemplo 1

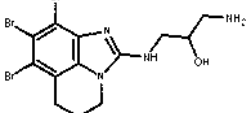
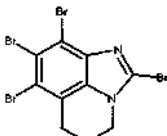
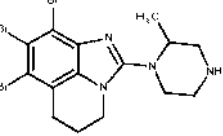
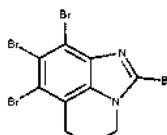
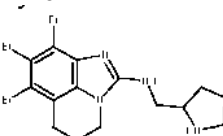
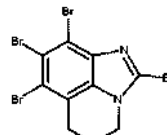
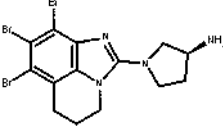
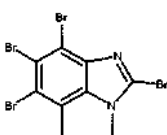


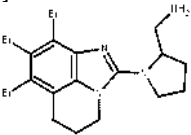
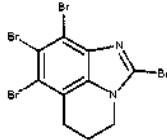
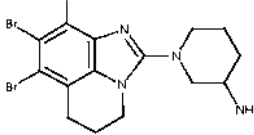
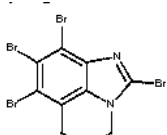
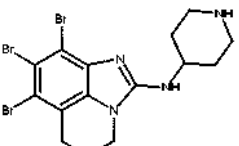
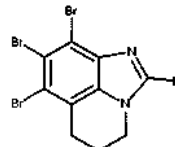
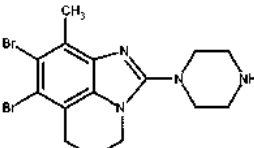
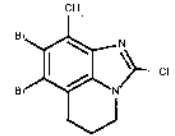
Hidrocloruro de *N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina (Ejemplo 1A)

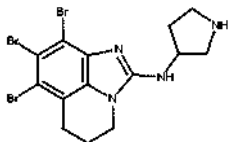
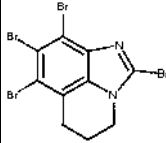
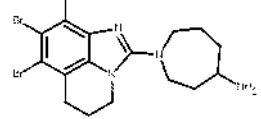
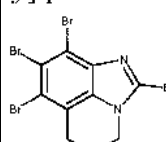
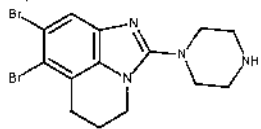
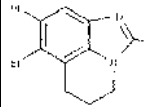
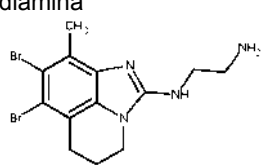
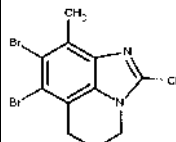
Una mezcla de 2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 1A) (0,475 g, 1 mmol) y *N*-Boc-etilendiamina (0,32 g, 2 mmol) en etanol (3 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 20:1). El producto purificado se disolvió en metanol (1 ml) después se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto precipitado de color blanco se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al aire para dar 0,25 g de *N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina como sal hidrocloruro; rendimiento del 51 %. LC-MS (*m/z*) 454,9 (*M*+1). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H).

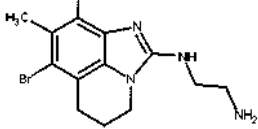
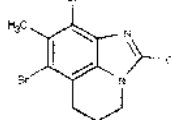
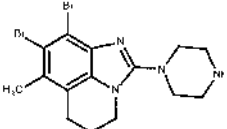
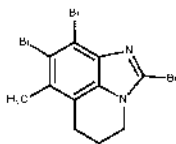
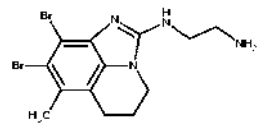
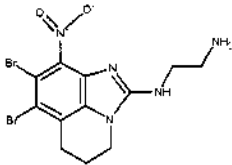
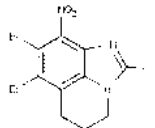
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 1A, usando los materiales de partida apropiados:

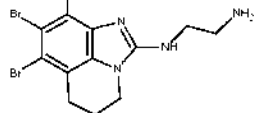
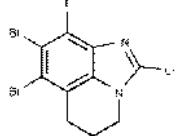
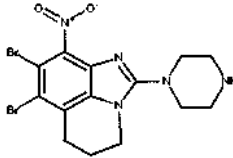
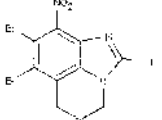
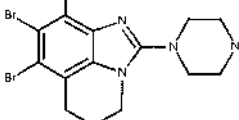
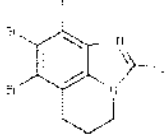
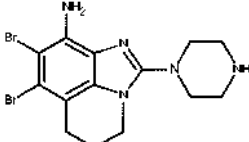
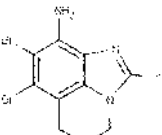
Ej.	Producto	¹ H RMN	<i>m/z</i>	TR [min]	Materiales de partida
1B	Hidrocloruro de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)ciclohexano-1,2-diamina	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 2H), 4,23-4,14 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 1H), 3,38- 3,17 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,12- 2,01 (m, 2H), 1,75 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 1,62 - 1,43 (m, 2H), 1,45- 1,32 (m, 1H), 1,35-1,21 (m, 1H)	507,1	2,8	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y éster terc-butílico del ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-(2-amino- ciclohexil)-carbámico (comercial)
1C	Hidrocloruro de <i>N</i> -(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)propano-1,3-diamina	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 2H), 4,02 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,65- 3,63 (m, 3H), 2,97 -2,91 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,17 - 2,13 (m, 2H), 1,98-1,93 (m, 2H)	467,0	2,4	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y (3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1D	Hidrocloreto de 1-amino-3-[(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)amino]propan-2-ol 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 4,07- 3,96 (m, 2H), 3,95 - 3,70 (m, 2H), 3,69- 3,54 (m, 2H), 3,08- 2,95 (m, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,27- 2,01 (m, 2H)	483,0	2,2	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y <i>N</i> -(3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de terc-butilo (comercial)
1E	Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		493,0	2,7	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (comercial)
1F	Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo- <i>N</i> -(pirrolidin-2-ilmetil)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,72 (s a, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,30 - 3,08 (m, 2H), 2,80 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,20 - 2,02 (m, 3H), 2,02-1,78 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 1H).	493,0	2,8	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (comercial)
1G	Hidrocloreto de (3 <i>S</i>)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 2H), 4,28 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,03- 3,87 (m, 5H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,33 - 2,08 (m, 4H)	479,0	2,5	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y pirrolidin- 3-ilcarbamato de (<i>S</i>)- <i>terc</i> -butilo (comercial)

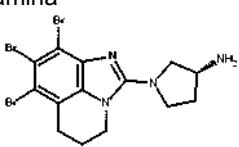
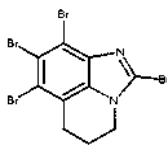
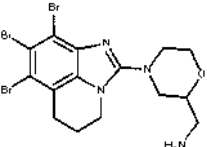
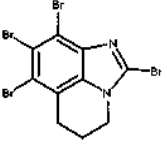
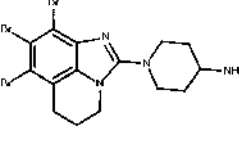
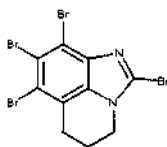
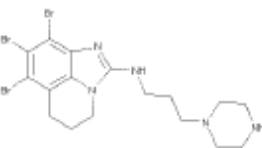
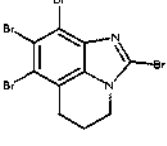
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1H	Hidroclicuro de 1-[1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-2-il]metanamina 		493,0	2,9	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y (pirrolidin-2-il)metilcarbarnato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1I	Hidroclicuro de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-3-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,65-8,29 (m, 2H), 4,44 - 3,80 (m, 4H), 3,61 - 3,26 (m, 3H), 3,21 (s a, 1H), 2,96-2,72 (m, 2H), 2,18 - 1,97 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,78-1,54 (m, 2H)	493,0	2,6	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y <i>N</i> -(3-piperidinil)carbarnato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1J	Hidroclicuro de 7,8,9-tribromo- <i>N</i> -(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,44 - 3,30 (m, 2H), 3,02- 2,91 (m, 2H), 2,81 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,20-2,04 (m, 4H), 2,00 - 1,88 (m, 2H)	493,0	2,4	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1K	Hidroclicuro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,74 (s a, 1H), 4,15 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,92-3,90 (m, 4H), 3,30 - 3,28 (m, 4H), 2,86 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,12 - 2,06 (m, 2H)	414,1	2,2	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y piperazin-1-carboxilato de <i>t</i> -butilo (comercial)

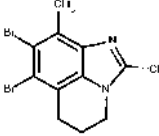
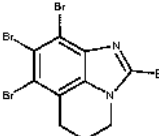
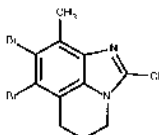
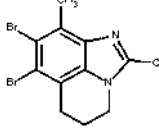
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1L	Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,54-9,30 (m, 2H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,03 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 2H), 3,52-3,25 (m, 4H), 2,81 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 3H)	479,0	2,6	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1M	Hidrocloreto de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)azepan-4-amina 		507,1	2,4	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 4-azepanilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1N	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		400,1	2,1	7,8-dibromo-2-cloro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 14F y piperazin-1-carboxilato de <i>t</i> -butilo (comercial)
1O	Hidrocloreto de <i>N</i> -(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina 		388,1	2,1	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 2-aminoetilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)

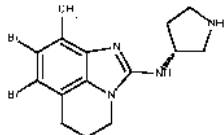
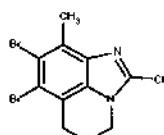
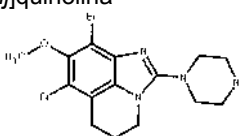
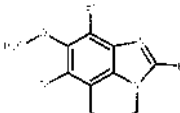
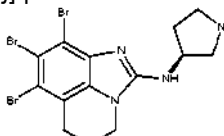
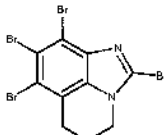
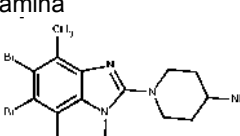
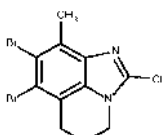
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1P	Hidrocloreto de <i>N</i> -(7,9-dibromo-8-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,11 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 2,77 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 2H)	388,1	2,1	7,9-dibromo-2-cloro-8-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 9 y 2-aminoetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (comercial)
1S	Hidrocloreto de 8,9-dibromo-7-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,75 - 3,69 (m, 4H), 3,27- 3,25 (m, 4H), 2,83 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 2H)	414,1	2,3	2,8,9-tribromo-7-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1B y piperazin-1-carboxilato de <i>t</i> -butilo (comercial)
1T	Hidrocloreto de <i>N</i> -(8,9-dibromo-7-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina 		388,1	2,0	2,8,9-tribromo-7-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1B y 2-aminoetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (comercial)
1U	Hidrocloreto de <i>N</i> -(7,8-dibromo-9-nitro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,25 (t, 1H), 8,14 (s a, 2H), 3,98 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 2,84 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H)	419,1	2,5	7,8-dibromo-2- cloro-9-nitro-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 4 y 2-aminoetilcarbamato de <i>tert</i> -butilo (comercial)

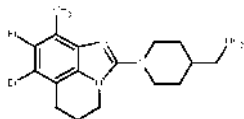
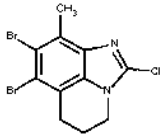
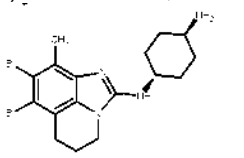
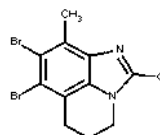
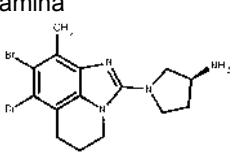
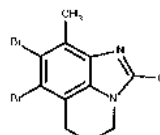
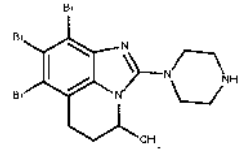
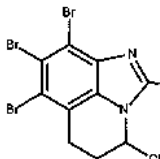
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida	
1W	Hidrocloreto de <i>N</i> -(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina		500,0	3,6	7,8-dibromo-2- cloro-9-yodo-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y 2-aminoetilcarbamato <i>de terc</i> -butilo (comercial)	
1X	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-9- nitro-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina		¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,72-3,64 (m, 4H), 3,22 - 3,20 (m, 4H), 2,88 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,15 -2,07 (m, 2H)	445,1	2,5	7,8-dibromo-2-cloro-9-nitro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 4 y piperazin-1-carboxilato de <i>t</i> -butilo (comercial)
1Y	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-9-yodo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina			526,0	2,7	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y piperazin-1-carboxilato <i>de t</i> -butilo (comercial)
1Z	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-9-amina		¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,35 (s, 2H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,81 - 3,79 (m, 4H), 3,32- 3,30 (m, 4H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,08 -2,01 (m, 2H)	415,1	2,4	7,8-dibromo-2- cloro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-9-amina  Método 5 y piperazin-1-carboxilato <i>de t</i> -butilo (comercial)

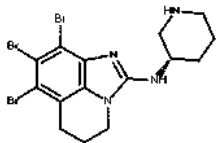
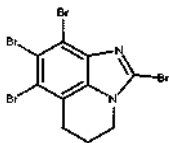
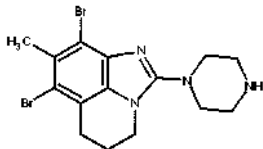
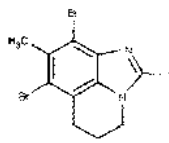
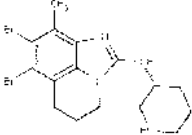
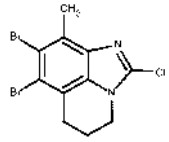
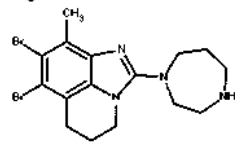
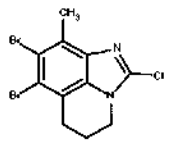
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida	
1AA	Hidrocloreto de <i>N</i> -(2-aminoetil)-7,8-dibromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2,9-diamina		389,1	2,0	7,8-dibromo-2- cloro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-9-amina Método 5 y 2-aminoetilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)	
1AB	Hidrocloreto de <i>N</i> -(7,8-dibromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina		¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,62 (s a, 1H), 8,28 (s a, 2H), 7,60 (s, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (dd, <i>J</i> = 11,0,5,5 Hz, 2H), 3,14 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 2,85 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H)	374,1	2,0	7,8-dibromo-2- cloro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina Método 14F y 2-aminoetilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AC	Hidrocloreto de <i>N</i> -(7,8-dibromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)propano-1,3-diamina		¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,61 (s a, 1H), 8,08 (s a, 2H), 7,58 (s, 1H), 4,01 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (dd, <i>J</i> = 12,4, 6,3 Hz, 2H), 2,94 (dd, <i>J</i> = 11,8, 5,5 Hz, 2H), 2,83 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H)	388,1	2,1	7,8-dibromo-2- cloro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina Método 3 y (3-aminopropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AD	Hidrocloreto de 1-[1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-4-il]metanamina		¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,09 (s a, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,94 - 3,92 (m, 3H), 3,08 (t, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 2,82 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,75 (dd, <i>J</i> = 11,7, 5,9 Hz, 2H), 2,07 (dd, <i>J</i> = 5,1, 2,4 Hz, 2H), 1,85 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 2H), 1,45-1,28 (m, 2H)	507,1	2,4	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina Método 1A y (piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)

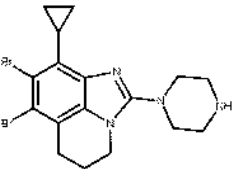
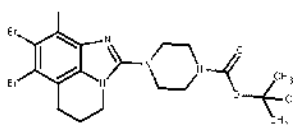
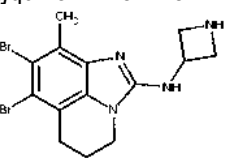
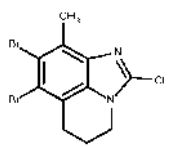
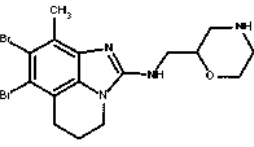
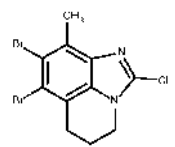
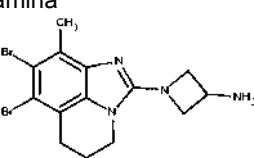
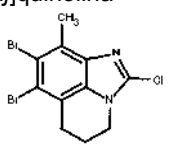
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1AE	Hidrocloruro de (3S)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 2H), 4,31 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 3H), 2,80 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,38 - 2,21 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 2H)	479,0	2,5	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AF	Hidrocloruro de 1-[4-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)morfolin-2-il]metanamina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 2H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 4,04-3,95 (m, 1H), 4,04 - 3,82 (m, 3H), 3,95 - 3,82 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,71- 3,67 (m, 1H), 3,20-3,03 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,84 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H)	509,0	2,7	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y (morfolin-2-ilmetil)carbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AG	Hidrocloruro de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-4-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 2H), 4,05 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,25 -3,21 (m, 1H), 3,13 (t, <i>J</i> = 11,9 Hz, 2H), 2,83 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 4H), 1,79-1,63 (m, 2H)	493,0	2,7	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y <i>N</i> -piperidin-4-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AH	Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo- <i>N</i> -[3-(piperazin-1-il)propil]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,83-9,81 (m, 2H), 4,04 - 3,97 (m, 4H), 3,65-3,60 (m, 4H), 3,32 - 3,25 (m, 4H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 6H)	536,1	2,1	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 4-(3-aminopropil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (comercial)

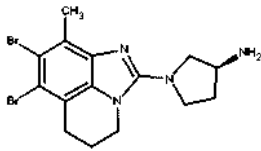
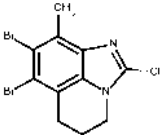
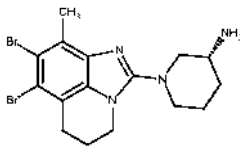
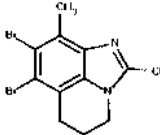
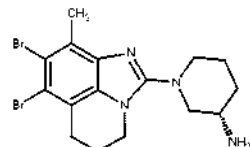
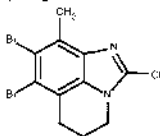
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1AI	Hidrocloreto de 1-[4-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)morfolin-2-il]metanamina	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,21 (s a, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,11 (s, 2H)	444,2	2,4	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y (morfolin-2-ilmetil)carbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AJ	Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo- <i>N</i> -[2-(piperazin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina		522,1	3,0	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 4-(2-aminoetil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AK	Hidrocloreto de (3 <i>R</i>)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,63 (s a, 2H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 3H), 2,86 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,66 - 2,64 (m, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 2H)	414,1	2,1	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y (<i>R</i>)-pirrolidin-3-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AL	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-9-metil- <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-pirrolidin-3-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,53 (s a, 1H), 9,51 (s a, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,11 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 4H)	414,1	2,0	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (<i>S</i>)- <i>terc</i> -butilo (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1AM	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-9-metil- <i>N</i> -[(3 <i>R</i>)-pirrolidin-3-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,58 (s a, 2H), 4,99 (s a, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 2,84 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,66 - 2,64 (m, 3H), 2,38 (td, <i>J</i> = 14,8, 8,0 Hz, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 4H)	414,1	1,9	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (<i>R</i>)- <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AN	Hidrocloreto de 7,9-dibromo-8-metoxi-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,37 (s a, 1H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,78 - 7,75 (m, 3H), 3,67-3,65 (s, 4H), 3,28-3,25 (s, 4H), 2,81 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H)	430,1	2,2	2,7,9-tribromo-8-metoxi-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1C y piperazin-1-carboxilato de <i>t</i> -butilo (comercial)
1AO	Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo- <i>N</i> - [(3 <i>S</i>)-pirrolidin-3- il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 		479,0	2,4	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (<i>S</i>)- <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AP	Hidrocloreto de 1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-4-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,45 (s a, 2H), 4,21-4,10 (m, 4H), 3,42 - 3,36 (m, 3H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 4H), 1,86- 1,75 (m, 2H)	428,2	2,1	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y <i>N</i> -piperidin-4-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)

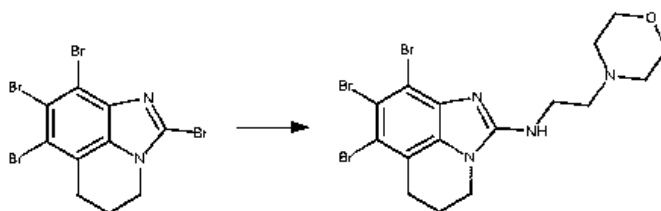
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1AR	Hidrocloreto de 1-[1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-4-il]metanamina 		442,2	2,5	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y (piperidin-4-il)metilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AS	Hidrocloreto de <i>trans</i> - <i>N</i> -(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina 		442,2	2,4	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y <i>N</i> - <i>boc</i> - <i>trans</i> -1,4-ciclohexanodiamina (comercial)
1AT	Hidrocloreto de (3 <i>S</i>)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,65 (s a, 2H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 3H), 2,86 (t, <i>J</i> = 6A Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,35 (dt, <i>J</i> = 14,3, 8,9 Hz, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 2H)	414,1	2,0	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y (5)-pirrolidin-3-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1AU	Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo-4-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		493,0	5,7	7,8,9-tribromo-2- cloro-4-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2B y piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1AW	7,8,9-tribromo- <i>N</i> -[(3 <i>S</i>)-piperidin-3-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 		493,0	2,7	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y (<i>S</i>)- <i>N</i> -boc-3-aminopiperidina (comercial)
1AX	Hidrocloreto de 7,9-dibromo-8-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,61 (s a, 1H), 4,13- 4,08 (m, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 4H), 3,29- 3,21 (m, 4H), 2,81 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,14- 2,04 (m, 2H)	414,1	4,6	 Método 9 y piperazin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (comercial)
1AY	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-9-metil- <i>N</i> -[(3 <i>R</i>)piperidin-3-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 		428,2	11,9	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (<i>R</i>)- <i>tert</i> -butilo(comercial)
1AZ	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-2-(1,4-diazepan-1-il)-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,40 (s a, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 3,96- 3,82 (m, 2H), 3,35- 3,20 (m, 4H), 2,90 - 2,79 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,26 - 2,02 (m, 4H)	428,2	2,1	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 1,4-diazepano- 1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1BA	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-9-ciclopropil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		440,2	4,6	4-(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo  Método 7B
1BB	Hidrocloreto de <i>N</i> -(azetidin-3-il)-7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 		400,1	2,3	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 3-aminoazetidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1BC	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-9-metil- <i>N</i> -(morfolin-2-ilmetil)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 		444,2	2,1	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
1BD	Hidrocloreto de 1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)azetidin-3-amina 		400,1	9,6	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y azetidin-3-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
1BE	Hidrocloreto de (3S)-1-(7,8- dibromo-9-metil- 5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 2H), 4,30 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,06-3,86 (m, 5H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 2,13 (dd, <i>J</i> = 12,0,5,9 Hz, 2H)	414,1	1,9	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y (S)-pirrolidin- 3-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (comercial)
1BF	Hidrocloreto de (3 <i>R</i>)-1-(7,8- dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-3-amina 		428,2	2,6	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y piperidin- 3-ilcarbamato de (<i>R</i>)- <i>terc</i> -butilo (comercial)
1BG	Hidrocloreto de (3S)-1-(7,8- dibromo-9-metil- 5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-3-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 2H), 4,31-4,24 (m, 1H), 4,18 - 4,03 (m, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 2,88 - 2,86 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,14 - 1,89 (m, 4H), 1,79-1,66 (m, 2H).	428,2	2,5	7,8-dibromo-2- cloro-9-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y piperidin- 3-ilcarbamato de (<i>S</i>)- <i>terc</i> -butilo (comercial)

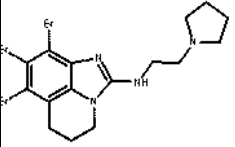
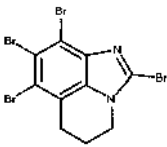
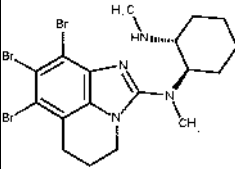
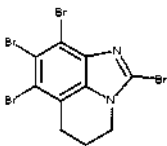
3.2. Ejemplo 2



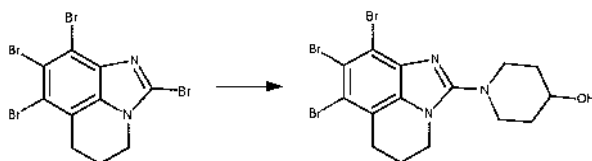
Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina (Ejemplo 2A)

Una 2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 1A) (0,14 g, 0,3 mmol), *N*-(2-aminoetil)morfolina (0,18 g, 0,9 mmol) en etanol (2 ml) se calentaron a 170 °C en irradiación de microondas hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 99:1). El producto se disolvió en metanol (1 ml) y después se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto precipitado se recogió por filtración para dar 0,13 g de hidrocloreto de 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina; rendimiento del 60 %. LC- MS (*m/z*) (*M*+1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 7,07 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 4H), 3,49 (dd, *J* = 12,7, 6,6 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,57 - 2,51 (m, 2H), 2,44 - 2,43 (m, 4H), 2,13 - 2,02 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 2A, usando los materiales de partida apropiados:

Ej.	Producto	¹ H RMN	<i>m/z</i>	TR [min]	Materiales de partida
2B	Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo- <i>N</i> -[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,88 (s, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,87 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 3,43 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 3,07-3,05 (m, 4H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,95 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 4H)	507,1	2,9	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y <i>N</i> -(2-aminoetil)pirrolidina (comercial)
2C	Hidrocloreto de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N</i> -(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)ciclo hexano-1,2-diamina 		535,1	3,5	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y <i>trans-N,N'</i> -dimetilciclohexano-1,2-diamina (comercial)

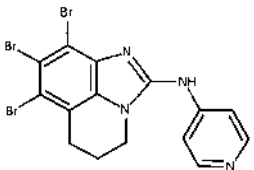
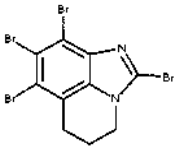
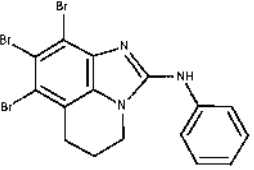
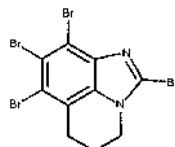
3.3. Ejemplo 3

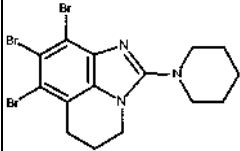
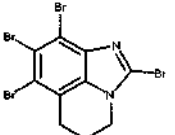
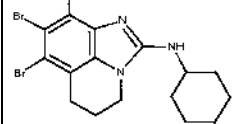
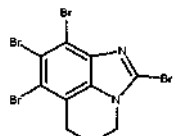
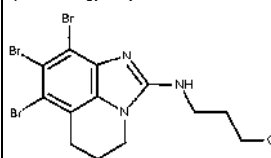
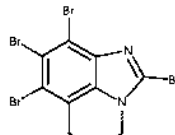
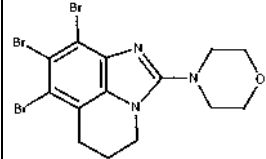
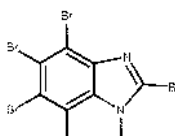


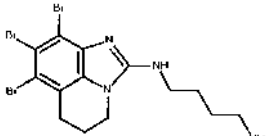
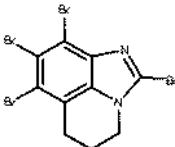
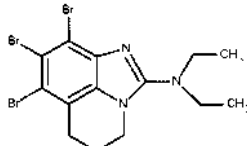
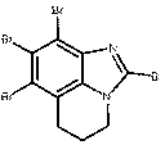
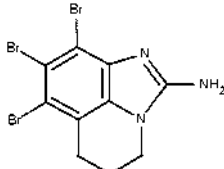
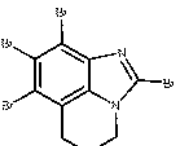
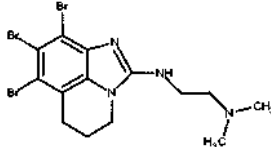
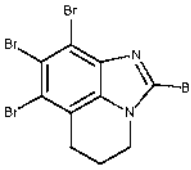
1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-ol (Ejemplo 3A)

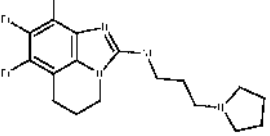
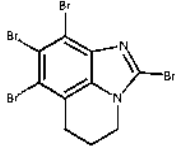
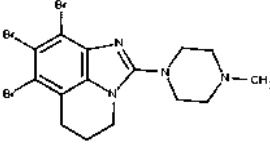
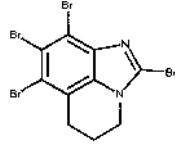
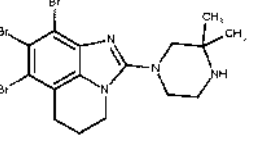
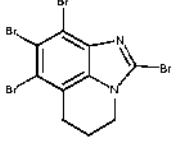
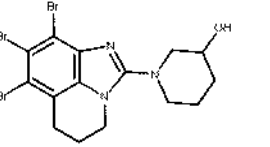
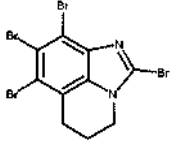
Una 2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 1A) (0,1 g, 0,2 mmol), 4-hidroxipiperidina (0,06 g, 0,6 mmol) en etanol (1 ml) se calentaron a 170 °C en irradiación de microondas hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 99:1) para dar 0,05 g de 1-(7,8,9-tribromo-5,6- dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-ol; rendimiento del 50 %. LC-MS (*m/z*) (*M*+1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,77 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,73 -3,55 (m, 3H), 3,17 - 3,05 (m, 2H),2,81 (t, *J* =6,0 Hz, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,60 - 1,45 (m, 2H).

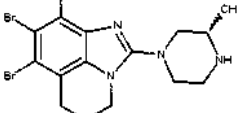
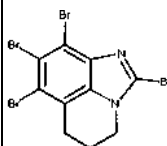
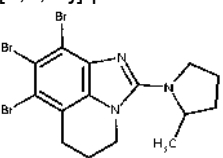
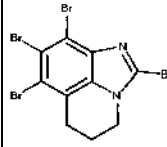
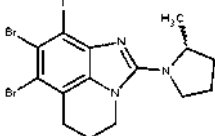
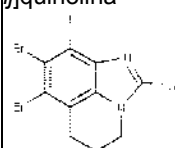
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 3 A, usando los materiales de partida apropiados:

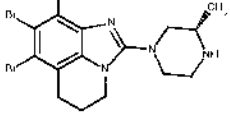
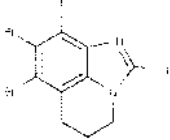
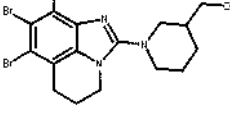
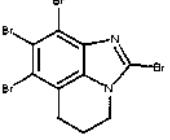
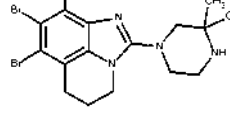
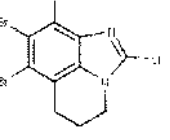
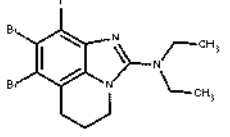
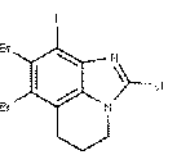
Ej.	Producto	¹ H RMN	<i>m/z</i>	TR [min]	Materiales de partida
3B	7,8,9-tribromo- <i>N</i> - (piridin-4-il)-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,03 (s a, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 2H), 4,26-4,25 (m, 2H), 2,97 - 2,95 (m, 2H), 2,22 - 2,20 (m, 2H)	490,0	2,4	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 4- amino- piridina (comercial)
3C	7,8,9-tribromo- <i>N</i> -fenil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,32 (s a, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 4,13 - 4,10 (m,2H), 2,85 (t, <i>J</i> =6,1 Hz, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H)	486,0	4,0	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y anilina (comercial)

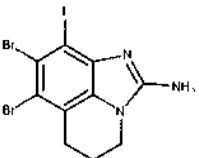
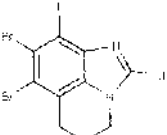
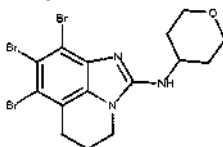
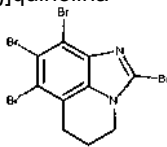
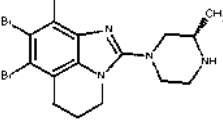
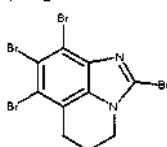
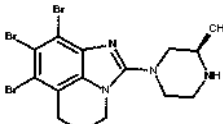
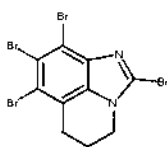
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3D	7,8,9-tribromo-2-(piperidin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 4,03 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,40-3,34 (m, 4H), 2,83 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,66 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 4H), 1,62 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H)	478,0	3,4	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y piperidina (comercial)
3E	7,8,9-tribromo- <i>N</i> -ciclohexil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 6,88 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 2,77 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,12 -2,06 (m, 2H), 1,99 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,39- 1,26 (m, 4H), 1,19-1,11 (m, 1H)	492,1	2,9	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y ciclohexanamina (comercial)
3F	3-[(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)amino]propan-1-ol 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,14 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,49 (c, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,47 - 3,44 (m, 2H), 2,77 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,13 -2,07 (m, 2H), 1,75 (c, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H)	468,0	2,3	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 3-aminopropanol (comercial)
3G	7,8,9-tribromo-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 4,07 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,42 - 3,39 (m, 4H), 2,86 - 2,82 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H)	480,0	3,3	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y morfolina (comercial)

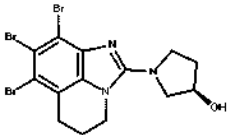
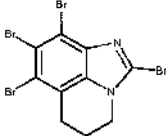
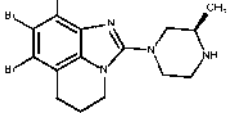
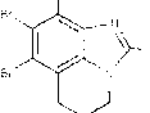
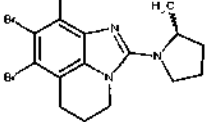
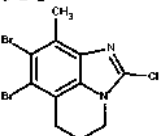
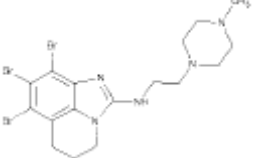
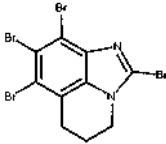
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3H	<i>N</i> -(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)butano-1,4-diamina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,66 (s, 2H), 7,25 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,41 (c, 11,9, 6,1 Hz, 2H), 2,87 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,65 (m, 4H)	481,0	2,0	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y butano-1,4-diamina (comercial)
3I	7,8,9-tribromo- <i>N,N</i> -dietil-1-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,06 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,45 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 4H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H)	466,0	3,3	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y dietilamina (comercial)
3J	7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 6,97 (s, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 2,77 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H)	410,0	2,4	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y NH ₃ sat. en EtOH
3K	<i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,06 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,46 (c, 2H), 2,75 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,48-2,47 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,07 (c, 2H)	481,0	2,5	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y <i>N,N</i> -dimetiletilenodiamina (comercial)

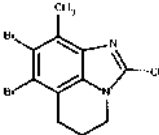
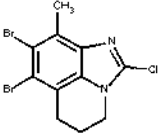
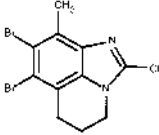
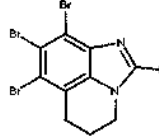
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3L	7,8,9-tribromo- <i>N</i> -[3-(pirrolidin-1-il)propil]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,17 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,83 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,64 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,44 - 2,39 (m, 4H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,90(t, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 4H)	521,1	2,8	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 1-(3-aminopropil)pirrolidina (comercial)
3M	7,8,9-tribromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,03 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,41-3,35 (m, 4H), 2,81 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,47 - 2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (dd, <i>J</i> = 9,9, 6,0 Hz, 2H)	493,0	2,5	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y <i>N</i> -metilpiperazina (comercial)
3N	7,8,9-tribromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,94 (s a, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,59-3,50 (m, 3H), 3,37 - 3,29 (m, 6H), 2,83 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,39 (s, 6H)	507,1	2,8	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 2,2-dimetilpiperazina (comercial)
3O	1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-3-ol 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,93 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 4,03 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,56 (dt, <i>J</i> = 13,4,9,9 Hz, 1H), 1,38 (dt, <i>J</i> = 15,2,4,0 Hz, 1H)	494,0	2,8	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 3-hidroxipiperidina (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3P	7,8,9-tribromo-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		493,0	2,6	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 2-metilpiperazina (comercial)
3R	7,8,9-tribromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,36-4,07 (m, 3H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,17 - 1,89 (m, 5H), 1,65- 1,54 (m, 1H), 1,22 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 3H)	478,0	3,3	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 2-metilpirrolidina (comercial)
3S	7,8-dibromo-9-yodo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		525,0	3,3	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y 2-metilpirrolidina (comercial)

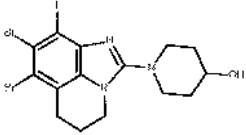
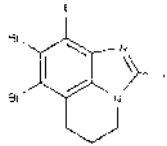
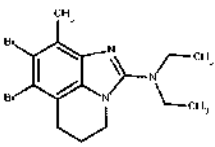
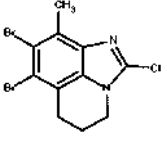
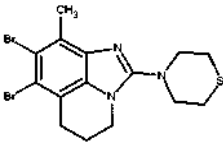
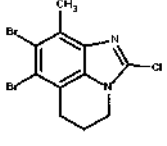
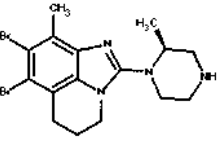
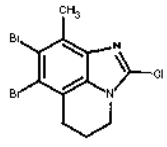
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3T	7,8-dibromo-9-yodo-2-[(3 <i>R</i>)-3- metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,01 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 4H), 2,53 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)	540,0	2,7	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y (<i>R</i>)-2-metilpiperazina (comercial)
3U	[1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-3-il]metanol 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,63 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,83 -3,75 (m, 1H), 3,73 -3,63 (m, 1H), 3,46-3,33 (m, 2H), 3,02 -2,91 (m, 1H), 2,84 - 2,79 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,52 (m, 4H), 1,25- 1,08 (m, 1H)	508,1	2,8	2,7,8,9-tetrabromo- 5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 3-piperidinametanol (comercial)
3W	7,8-dibromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-9-yodo-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, dmsO) δ 9,30 (s a, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,57- 3,55 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 2,83 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,41 (s, 6H)	554,1	3,1	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y 2,2-dimetilpiperazina (comercial)
3X	7,8-dibromo- <i>N,N</i> - dietil-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 		513,0	3,7	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y dietilamina (comercial)

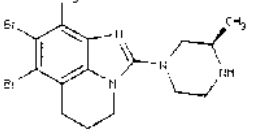
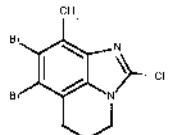
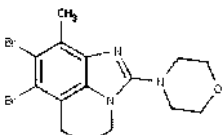
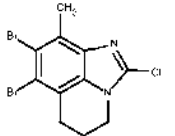
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3Y	7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 		456,9	2,9	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y NH ₃ sat. en EtOH
3Z	7,8,9-tribromo- <i>N</i> -(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,01 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 4,00-3,83 (m, 5H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,75 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,92 (dd, <i>J</i> = 12,5,2,3 Hz, 2H), 1,62- 1,44 (m, 2H)	494,0	2,7	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 4-Aminotetrahidropirano (comercial)
3AA	7,8,9-tribromo-2-[(3 <i>S</i>)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,03 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,69-3,59 (m, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 4H), 2,55 (dd, <i>J</i> = 12,0, 10,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)	493,0	2,6	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y (5)-2-metilpiperazina (comercial)
3AB	7,8,9-tribromo-2-[(3 <i>R</i>)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,46 (s, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 4H), 3,06 (dd, <i>J</i> = 10,5, 3,1 Hz, 1H), 2,83 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,24 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H)	493,0	2,7	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y (R)-2-metilpiperazina (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3AC	(3R)1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-3-ol 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 5,04 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,31-4,15 (m, 2H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,53 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 2H), 2,19-1,80 (m, 4H)	480,0	2,6	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y (3R) 3-hidroxipirrolidina (comercial)
3AD	7,8-dibromo-9-yodo-2-[(3R)3- metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 4,04 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 3,28-3,10 (m, 4H), 3,02 - 3,0 (m, 1H), 2,82 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,17 - 2,01 (m, 2H), 1,23 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H)	540,0	2,9	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y (R)-2-metilpiperazina (comercial)
3AE	7,8-dibromo-9-metil-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		413,2	3,1	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 2-metilpirrolidina (comercial)
3AF	7,8,9-tribromo- <i>N</i> -[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,07 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,48 (dd, <i>J</i> = 12,6, 6,6 Hz, 2H), 2,75 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,58 - 2,49 (m, 6H), 2,41-2,39 (m, 4H), 2,20 - 2,18 (m, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 2H)	536,1	12,3	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina (comercial)

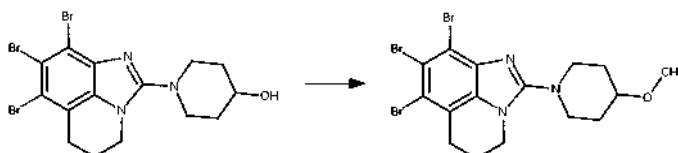
Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3AG	7,8-dibromo-2-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 4,08 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,53 - 2,49 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H)	442,2	2,5	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetilpiperazina (comercial)
3AH	7,8-dibromo-9-metil-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 4,02 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,93 (dd, <i>J</i> = 7,4, 2,4 Hz, 1H), 2,90-2,84 (m, 4H), 2,83 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,02 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)	428,2	2,3	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 2-metilpiperazina (comercial)
3AI	7,8-dibromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 4,01 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,23-3,20 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,84 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,10 - 2,05 (m, 2H), 1,14 (s, 6H)	442,2	2,4	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 2,2-dimetilpiperazina (comercial)
3AJ	7,8,9-tribromo- <i>N</i> -[3-(morfolin-4-il)propil]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,13 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,59 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 3,42 (dd, <i>J</i> = 12,9, 6,8 Hz, 2H), 2,77 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,40-2,35 (m, 6H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 1,81 - 1,75 (m, 2H)	537,1	2,8	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 1A y <i>N</i> -(3-aminopropil)morfolina (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3AK	7,8-dibromo-9-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina		428,2	2,4	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina Método 2A y <i>N</i> -metilpiperazina (comercial)
3AL	<i>N,N</i> -dimetil-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,23 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,69- 3,59 (m, 1H), 2,85 - 2,66 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,14-1,95 (m, 3H), 1,84- 1,70 (m, 1H)	507,1	3,8	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina Método 1A y <i>N,N</i> -dimetilpirrolidin-3-amina (comercial)
3AM	7,8-dibromo-9-yodo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,01 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,41-3,33 (m, 4H), 2,81 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,48 - 2,43 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 11,6, 6,0 Hz, 2H)	540,0	2,8	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolina Método 6 y <i>N</i> - metilpiperazina (comercial)
3AN	(3 <i>S</i>)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-3-ol	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 5,03 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 3H), 3,53 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 2,09-1,82 (m, 4H)	480,0	2,7	2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina Método 1A y (5)-3-hidroxipirrolidina (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3AO	1-(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperidin-4-ol 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,77 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,74-3,59 (m, 4H), 3,16- 3,05 (m, 2H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,05 (dt, <i>J</i> = 11,6, 5,7 Hz, 2H), 1,89- 1,80 (m, 2H), 1,52 (cd, <i>J</i> = 9,7,3,7 Hz, 2H)	541,0	2,8	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y 4-hidroxipiperidina (comercial)
3AP	7,8-dibromo- <i>N,N</i> -dietil-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-amina 	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃) δ 4,14-4,11 (m, 2H), 3,73 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 4H), 2,98 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,29 - 2,24 (m, 2H), 1,35 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H)	401,1	2,9	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y dietilamina (comercial)
3AR	(3 <i>S</i>)-1-(7,8- dibromo-9-metil- 5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina 	¹ H RMN (300 MHz, dmso) δ 3,98 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 2,82 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,78-2,74 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 2H)	431,2	7,6	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 4-tiomorfolina (comercial)
3AS	7,8-dibromo-9-metil-2-[(2 <i>S</i>)-2- metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		428,2	3,6	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (<i>S</i>)- <i>terc</i> -butilo (comercial)

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
3AT	7,8-dibromo-9-metil-2-[(3 <i>R</i>)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,00 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 2,95 - 2,78 (m, 6H), 2,50 (s, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H)	428,2	3,5	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y (<i>R</i>)-2-metilpiperazina (comercial)
3AU	7,8-dibromo-9-metil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		415,1	5,9	7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 2A y morfolina (comercial)

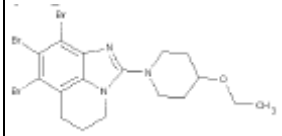
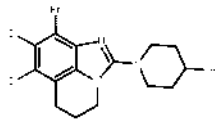
3.4. Ejemplo 4

7,8,9-tribromo-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Ejemplo 4A)

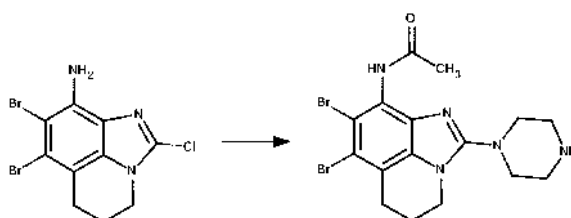
- 5 A una solución de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-ilo)piperidin-4-ol (Ejemplo 2A) (0,1 g, 0,2 mmol) en acetonitrilo (3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaH (0,02 g, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante los siguientes 30 minutos a 0 °C y después se añadió yodometano (0,03 ml, 0,4 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol, 9:1) para dar 0,04 g de 7,8,9-tribromo-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina; rendimiento del 39 %; LC- MS (*m/z*) (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 4A, usando los materiales de partida apropiados:

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
4B	7,8,9-tribromo-2-(4-etoxipiperidin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina		522,1	3,5	1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-ilo)etanol

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
					 Ejemplo 2A y yodoetano (comercial)

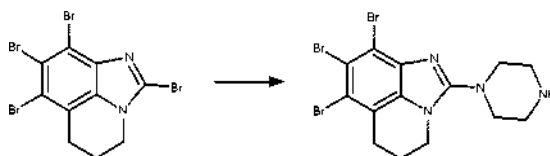
3.5. Ejemplo 5



N-[7,8-dibromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-il]acetamida

- 5 A una solución de cloruro de acetilo (0,18 ml, 2,5 mmol) en diclorometano (5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió en porciones una suspensión de 7,8-dibromo-2-cloro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-amina (Método 5) (0,2 g, 0,6 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante los siguientes 30 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano). El producto obtenido (0,07 g, 0,2 mmol) y piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo (0,1 g, 0,6 mmol) en etanol (1,5 ml) se calentaron a 170 °C en irradiación de microondas hasta que finalizó la reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2). El producto obtenido (0,08 g, 0,14 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto precipitado se recogió por filtración, se purificó por HPLC preparativa y se extrajo con hidrogenocarbonato sódico para dar 0,014 g de *N*-[7,8-dibromo-2-(piperazin-1-y 1)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-il]acetamida; rendimiento del 20 %. LC-MS (*m/z*) 457,9 (*M*+1). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 2H), 3,11 - 3,02 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 4H), 2,16 - 2,10 (m, *J* = 12,0 Hz, 2H).

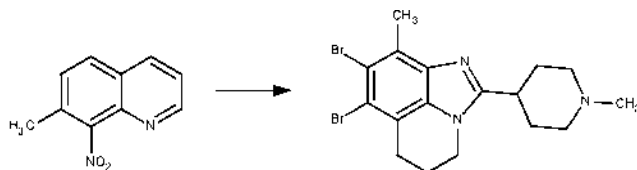
3.6. Ejemplo 6



Maleato de 7,8,9-tribromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina

- 25 Una mezcla de 2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 1) (3 g, 6 mmol) y piperazina (2,7 g, 32 mmol) en etanol (30 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El producto (0,5 g, 1 mmol) se disolvió en metanol (600 ml) y se añadió ácido maleico (0,2 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después la mitad del volumen del disolvente se retiró a presión reducida y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto de color blanco precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol, agua y éter dietílico para dar 0,51 g de maleato de 7,8,9-tribromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina; rendimiento del 82 %. LC-MS (*m/z*) 478,8 (*M*+1). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,08 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 4H), 3,28 - 3,25 (m, 4H), 2,85 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 2H).

3.7. Ejemplo 7



Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-j]quinolina (Ejemplo 7A)

5 A una 7-metil-8-nitroquinolina (5 g, 26,6 mmol) suspendida en etanol (100 ml) se le añadió níquel Raney seguido de hidrazina monohidrato (2,5 ml, 79,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó por metanol y los disolventes se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 9:1). Se añadieron 7-metil-8- aminoquinolina (1,6 g, 10,3 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) (3,6 g, 20,6 mmol) a la suspensión de hidrocloreto de ácido 1-metil-4-piperidin-carboxílico (1,8 g, 10,3 mmol) y N-metil morfolina (3,4 ml, 30,1 mmol) en acetonitrilo (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C

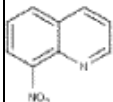
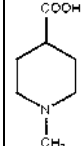
10 durante 24 horas. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol/trietilamina, 8:2:0,1) para dar una amida en forma de un sólido de color blanco. A la amida (1,9 g, 6,7 mmol) disuelta en ácido acético (15 ml) se le añadió óxido de platino (0,15 g, 0,67 mmol). La reacción se realizó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno durante 72 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/metanol/trietilamina, 9:1:0,2). A la suspensión del producto obtenido (1,6 g, 5,8 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (2,3 g, 12,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa.

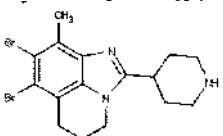
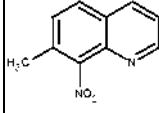
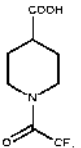
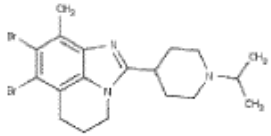
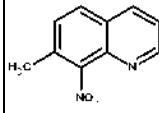
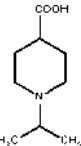
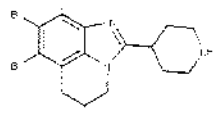
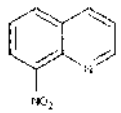
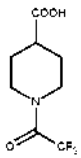
15 Después, el producto se disolvió en metanol y se añadió HCl 4 M en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. El hidrocloreto de 7,8,9- tribromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-j]quinolina (1,3 g) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco; rendimiento del 52 %. LC-MS (m/z) 491,8 (M+1); ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,70 (s, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 2H), 3,55 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,11 (c, J = 12,4 Hz, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,33 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 2,20 (m, 2H), 2,18 (d, J = 13,9 Hz, 2H).

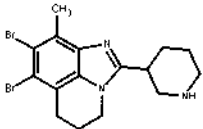
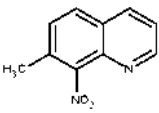
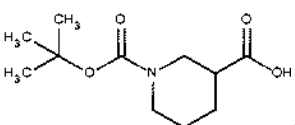
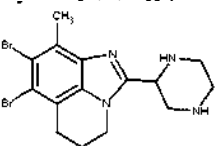
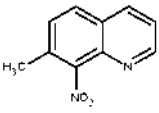
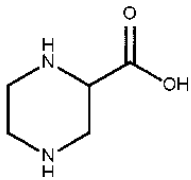
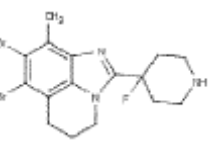
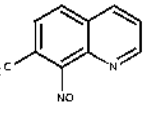
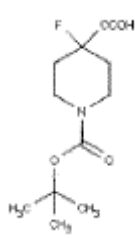
20

25

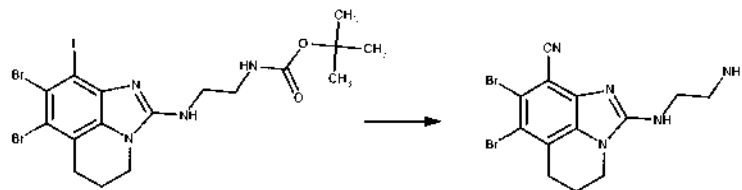
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 7A, usando los materiales de partida apropiados:

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
7B	Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-j]quinolina		492,0	2,8	8-nitroquinolina (comercial)  y ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (comercial) 

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
7C	Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 3,11 - 3,02 (m, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 4H), 2,16-2,10 (m, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H)	413,2	3,8	7-metil-8-nitroquinolina (comercial)  y ácido 1-(trifluoroacetil)piperidin-4-carboxílico 
7D	Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-[(propan-2-il)piperidin-4-il]-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		455,2	4,7	7-metil-8-nitroquinolina (comercial)  y ácido 1-isopropilpiperidin-4-carboxílico (comercial) 
7E	Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-2-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,22 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 4,22-4,18 (m, 2H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 2H), 2,90 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 4H)	478,0	2,5	8-nitroquinolina (comercial)  y ácido 1-(trifluoroacetil)piperidin-4-carboxílico 

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
7F	Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperidin-3-il)-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[4,5,1-<i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,13 (s, 1H), 4,20 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,47-3,23 (m, 5H), 2,91 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,23 -2,07 (m, 4H), 1,87 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H)	413,2	4,9	7-metil-8-nitroquinolina (comercial)  y ácido 1-(<i>terc</i>-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico (comercial)  1
7G	Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-[(propan-2-il)piperidin-4-il]-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[4,5,1-<i>ij</i>]quinolina 		414,1	3,7	7-metil-8-nitroquinolina (comercial)  y dihidrocloruro de ácido piperazin-2-carboxílico (comercial) 
7H	Hidrocloruro de 7,8-dibromo-2-(4-fluoropiperidin-4-il)-9-metil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-imidazo[4,5,1-<i>ij</i>]quinolina 				7-metil-8-nitroquinolina (comercial)  y ácido 1-Boc-4-fluoro-4-piperidinacarboxílico (comercial) 

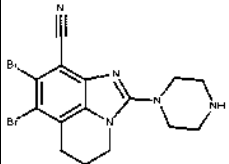
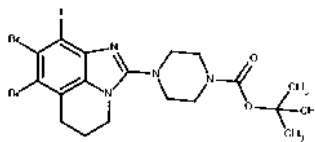
3.8. Ejemplo 8



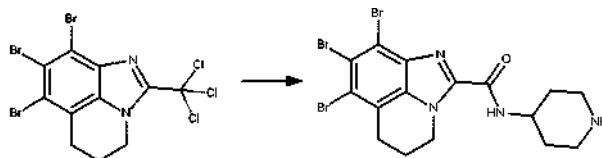
Hidrocloreto de 2-[(2-aminoetil)amino]-7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo (Ejemplo 8A)

- 5 Un {2-[(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)amino]etil}carbamato de *terc*-butilo (Método 7A) (0,06 g, 0,1 mmol), cianuro de cobre (I) (0,02 g, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentaron a 160 °C en irradiación de microondas hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5). El producto obtenido (0,1 g, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 0,016 g de hidrocloreto de 2-[(2-aminoetil)amino]-7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo; rendimiento del 25 %; LC-MS (*m/z*) 425,8 (*M*+1).

- 15 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 8 A, usando los materiales de partida apropiados:

Ej.	Producto	¹ H RMN	<i>m/z</i>	TR [min]	Material de partida
8B	Hidrocloreto de 7,8-dibromo-9-ciano-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		425,1	2,5	4-(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo  Método 7B

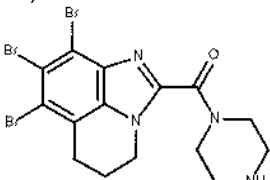
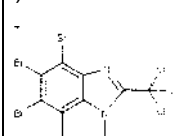
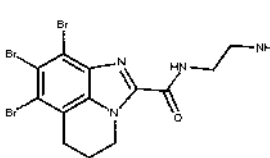
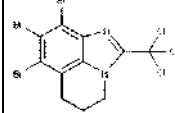
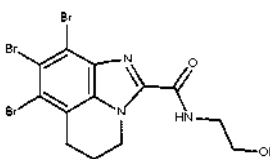
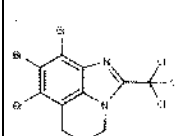
3.9. Ejemplo 9



Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo-*N*-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-carboxamida (Ejemplo 9A)

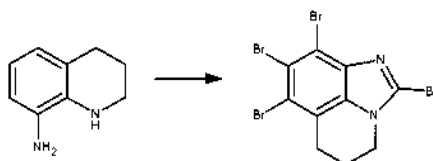
- 20 Una mezcla de 2,2,2-tricloro-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etanona (Método 12) (0,29 g, 0,6 mmol), 4-Aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,23 g, 1,1 mmol) y carbonato potásico (0,23 g, 1,7 mmol) en mezcla de acetonitrilo (2 ml) y agua (1 ml) se calentaron a 90 °C durante 15 h. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se disolvió en metanol (0,5 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 0,1 g de; rendimiento del 34 %; LC-MS (*m/z*) 522,9 (*M*+1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 12,8, 5,1 Hz, 1H), 3,07 - 2,93 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 4H).

Los siguientes ejemplos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 9A, usando los materiales de partida apropiados:

Ej.	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
9B	Hidrocloreto de piperazin-1-il(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)metanona 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,15 (s, 1H), 4,37-4,30 (m, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 4H), 2,92 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 2H)	507,0		2,2,2-tricloro-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etanona  Método 12 y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (comercial)
9C	Hidrocloreto de <i>N</i> -(2-aminoetil)-7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxamida 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,04 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 4,59-4,52 (m, 2H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 12,0, 6,0 Hz, 2H), 3,00 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H)	480,9		2,2,2-tricloro-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etanona  Método 12 y 2-aminoetil carbamato de terc-butilo (comercial)
9D	Hidrocloreto de 7,8,9-tribromo- <i>N</i> -(2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-carboxamida 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,71 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 4,82 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 3,53 (dd, <i>J</i> = 11,6, 5,9 Hz, 2H), 3,41-3,34 (m, 2H), 2,89 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,17 (dt, <i>J</i> = 11,4, 5,9 Hz, 2H)	481,9		2,2,2-tricloro-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)etanona  Método 12 y 2-aminoetanol (comercial)

3.10. Métodos para preparar prepare compuestos según la presente invención

5 3.10.1. Método 1

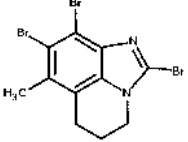
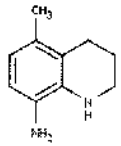
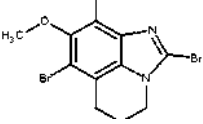
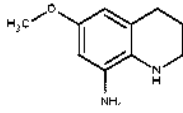


2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 1 A)

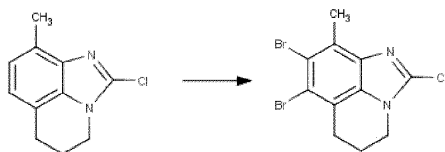
Se disolvieron 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-amina (10 g, 67,5 mmol) (Método 11C) y etil xantogenato potásico (11,9 g, 74,2 mmol) en mezcla de etanol (50 ml) y agua (5 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 16 h. Se añadió carbón (4 g), se calentó a reflujo durante 10 minutos y se filtró. Al filtrado se le añadió agua (100 ml) seguido de

ácido acético (6 ml) y el producto precipitado se recogió por filtración. El producto se lavó con agua y se secó al aire. Al producto obtenido (4,4 g, 23,1 mmol) suspendido en una mezcla enfriada previamente (0-5 °C) de MeOH (100 ml) y ácido bromhídrico (10 ml) se le añadió en porciones bromo (4,74 ml, 92,5 mmol) en 45 min, mientras que se mantuvo la temperatura a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 horas más y después durante una noche a temperatura ambiente. Se evaporó parcialmente el metanol y un sólido de color amarillo precipitó mediante la adición de agua. El producto se recogió por filtración y se suspendió de nuevo en agua (150 ml). Se añadió bromo (8,8 ml, 172 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95 °C. Se retiró por filtración un producto de color amarillo pálido, se lavó con una solución saturada de sulfito sódico, después agua, y se secó al aire para dar 8,8 g de 2,7,8,9-tetrabromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina; rendimiento del 80 %; LC-MS (m/z) 474,7 (M+1). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 4,19 - 4,02 (m, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H).

Los siguientes compuestos de partida se prepararon mediante el procedimiento del Método 1A, usando los materiales de partida apropiados:

Método	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Material de partida
1B	2,8,9-tribromo-7-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		408,9	3,4	5-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-amina  Método 10
1C	2,7,9-tribromo-8-metoxi-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (300 MHz, DMSO) δ 4,19-3,97(m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,82 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,29-2,03 (m, 2H)	424,9	3,2	6-metoxi-8-amina-1,2,3,4-tetrahydroquinolina  Método 11A

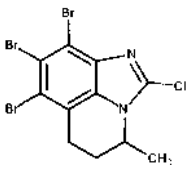
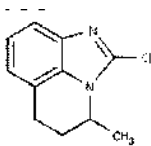
3.10.2. Método 2



7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 2A)

Se disolvió 2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (11,7 g, 56 mmol) (Método 14A) en acetonitrilo (250 ml) enfriado a 0 °C y a continuación se añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (50,0 g, 282 mmol) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para dar 18,6 g de 7,8-dibromo-2-cloro-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina; rendimiento del 90 %; LC-MS (m/z) 364,8 (M+1). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 4,12 (t, 2H, CH₂), 2,88 (t, 2H, CH₂), 2,57 (s, 3H, CH₃), 2,22-2,18 (m, 2H, CH₂).

Los siguientes compuestos de partida se prepararon mediante el procedimiento del Método 2A, usando los materiales de partida apropiados:

Método	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Material de partida
2B	7,8,9-tribromo-2- cloro-4-metil-5,6- dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		443,4	3,7	2-cloro-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 14G

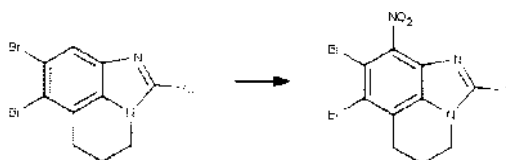
3.10.3. Método 3



7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-ona

- 5 A una solución agitada de 8-bromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-ona (preparada por el método descrito en EP1719761) (14,3 g, 56 mmol) en *N,N*- 10-dimetilformamida (80 ml) enfriada a 0 °C se le añadió en porciones *N*-bromo succinimida (10 g, 56 mmol) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar 17,4 g de 7,8-dibromo-5,6- dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-ona; rendimiento del 93 %; LC-MS (m/z) 332,8 15 (M+1). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 10,90 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 2H), 2,77 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,13-1,98 (m, 2H).

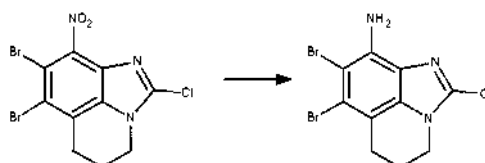
3.10.5. Método 4



7,8- dibromo-2-cloro-9-nitro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina

- 15 A una solución de 7,8-dibromo-2-cloro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 3) (2,0 g, 5,7 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (10 ml) enfriado a 0 °C se le añadió nitrato potásico (0,6 g, 6,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y después lentamente se permitió que alcanzase la temperatura ambiente a la que se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y el producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano) para dar 1,27 g de 7,8- dibromo-2-cloro-9-nitro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina; rendimiento del 70 %; LC-MS (m/z) 395,8 (M+1). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 4,18 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 2H).

3.10.5. Método 5

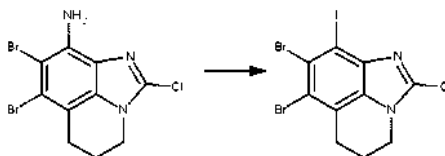


- 25 7,8-dibromo-2-cloro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-amina

Se suspendieron 7,8-dibromo-2-cloro-9-nitro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 4) (1,0 g, 2,5 mmol) y

SnCl₂ (0,96 g, 5 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en hielo y el producto precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para dar 5,16 g de 7,8-dibromo-2-cloro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-amina; rendimiento del 90 %; LC-MS (m/z) 365,8 (M+1). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 5,67 (s, 1H), 4,09 - 4,06 (m, 2H), 2,79 - 2,76 (m, 2H), 2,18-2,12(m, 2H).

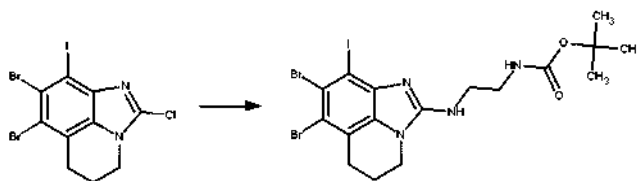
3.10.6. Método 6



7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina

Se suspendió una 7,8-dibromo-2-cloro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-amina (Método 5) (4,3 g, 11,8 mmol) en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (12 ml) y agua (3 ml). La suspensión se enfrió a -15 °C y se añadió gota a gota nitrito sódico (0,9 g, 12,9 mmol) disuelto en agua (15 ml) durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se añadió gota a gota durante 10 minutos a una solución agitada de yoduro potásico (17,6 g, 105,9 mmol) en agua (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se trató con una solución acuosa saturada de sulfito sódico. El producto se extrajo con diclorometano y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano) para dar 3,3 g de 7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina; rendimiento del 58 %; LC-MS (m/z) 476,6 (M+1). ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 4,11 (t, 2H, CH₂), 2,88 (t, 2H, CH₂), 2,23-2,18 (m, 2H, CH₂).

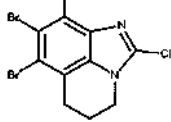
3.10.7. Método 7



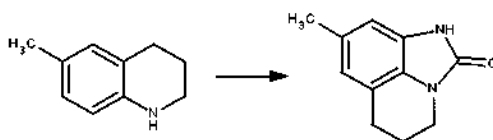
{2-[(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)amino]etil} carbamato de *terc*-butilo (Método 7A)

Una 7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 6) (0,2 g, 0,4 mmol), boc-etilendiamina (0,2 g, 1,3 mmol) en etanol (2 ml) se calentaron a 170 °C en irradiación de microondas hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 98:2) para dar 0,12 g de {2-[(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)amino]etil}carbamato de *terc*-butilo; rendimiento del 47 %; LC-MS (m/z) 600,8 (M+1).

Los siguientes compuestos de partida se prepararon mediante el procedimiento del Método 7A, usando los materiales de partida apropiados:

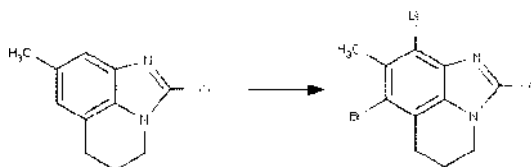
Método	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Materiales de partida
7B	4-(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo		626,1	4,3	7,8-dibromo-2-cloro-9-yodo-5,6-dihidro-4-imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina  Método 6 y piperazin-1-carboxilato de <i>t</i> -butilo (comercial)

3.10.8. Método 8

5 8-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-ona

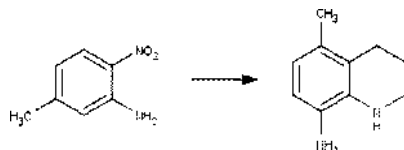
A una solución de *p*-metil tetrahidroquinolina (1 g, 6,8 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió carbonato potásico (3,7 g, 27,2 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo. Después, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se añadió agua y la solución obtenida se extrajo con tolueno/acetato de etilo, 1:1. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 M, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto obtenido (0,5 g, 2,4 mmol) se disolvió en anhídrido acético (15 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de HNO₃ (0,1 ml, 2,4 mmol) en ácido acético (1 ml). Después de 10 minutos, la reacción se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se concentró a presión reducida. El producto obtenido (0,8 g, 3,2 mmol) se disolvió en ácido acético y se añadió durante 30 minutos a la suspensión de hierro (1,2 g, 22,4 mmol) en ácido acético calentado a 70 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y Celite y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Al filtrado se le añadió HCl 1 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 30 minutos más. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar 0,54 g de 8-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-ona en forma de un sólido de color blanco; rendimiento del 90 %. LC-MS (m/z) 188,9 (M+1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,47 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H).

3.10.9. Método 9

25 7,9-dibromo-2-cloro-8-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina

Una 2-cloro-8-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (0,2 g, 1 mmol) (Método 14D) se suspendió en agua y después se añadió bromo (0,2 ml, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó por una solución saturada de sulfito sódico. El producto precipitado - 7,9-dibromo-2-cloro-8-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (0,2 g) se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. LC-MS (m/z) 364,8 (M+1).

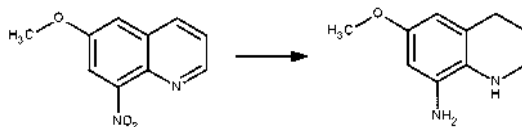
3.10.10. Método 10



5-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-amina

A la solución de 5-metil-2-nitroanilina (3,5 g, 23 mmol) se le añadió muy lentamente glicerina (1,7 ml, 23 mmol) en nitrobenzeno H_2SO_4 (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h y después se retiró el nitrobenzeno por destilación de vapor. La fase acuosa se hizo alcalina mediante la adición de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo, 9:1). El producto obtenido (0,5 g, 2,7 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml) y después se añadió PtO_2 (0,05 g, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en un aparato Parr durante 48 h. El ácido acético se retiró al vacío y el aceite resultante se disolvió en agua, se hizo alcalino y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se concentró a presión reducida. Después, se obtuvieron 0,3 g de 5-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-amina en forma de un aceite de color rojo; rendimiento del 75 %. LC-MS (m/z) 162,9 ($M+1$).

3.10.11. Método 11

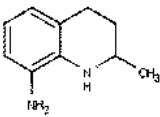
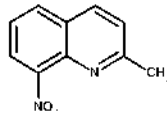
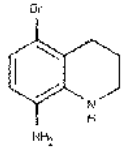
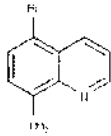


6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-amina (Método 11A)

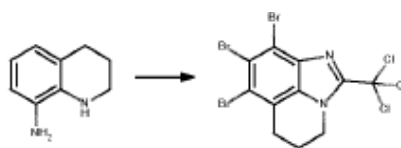
Se disolvió 6-metoxi-8-nitroquinolina (1 g, 4,9 mmol) en ácido acético (10 ml) y después se añadió PtO_2 (0,1 g, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en un aparato Parr durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y los disolventes se concentraron a presión reducida. Después, se obtuvieron 0,8 g de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-amina en forma de un aceite de color rojo; rendimiento del 92 %. LC-MS (m/z) 178,9 ($M+1$).

Los siguientes compuestos de partida se prepararon mediante el procedimiento del Método 11A, usando el material de partida apropiado:

Método	Producto	^1H RMN	m/z	TR [min]	Material de partida
11B	7-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-amina 		162,9	1,5	7-metil-8-nitroquinolina (comercial)
11C	8-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 		148,2		8-aminoquinolina (comercial)

Método	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Material de partida
11D	2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-amina 		162,9	1,6	2-metil-8-nitroquinolina (comercial) 
11E	5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-amina 		227,1	2,9	8-amino-5-bromoquinolina (preparada por el método descrito en el documento WO2010/30722 A1) 

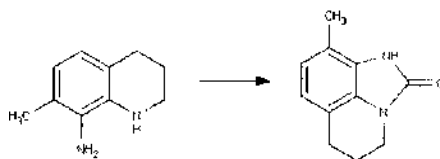
3.10.12. Método 12



2,2,2-tricloro-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-j]quinolin-2-il)etanona

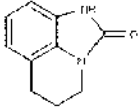
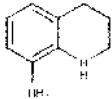
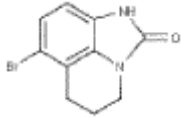
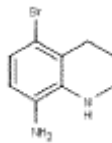
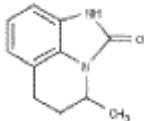
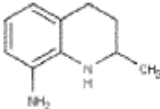
- 5 A una solución de 8-amino-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2,1 g, 14 mmol) (Método 11C) en ácido acético (25 ml) enfriado a 0 °C se le añadió gota a gota 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo (2,6 ml, 21 mmol). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se lavó con agua alcalina. El producto en bruto (3,7 g, 13 mmol) se suspendió en agua (25 ml) y después se añadió bromo (2,8 ml, 54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió por una solución saturada de tiosulfato sódico. El producto precipitado se recogió por filtración, se secó y el producto de color amarillento se recrystalizó en cloroformo. LC-MS (m/z) 512,7 (M+1).

3.10.13. Método 13

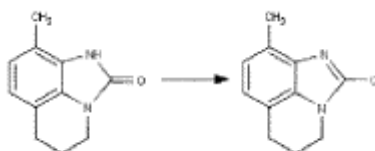


9-metil-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-j]quinolin-2(1H)-ona (Método 13A)

- 15 Una mezcla de 7-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-amina (17 g, 74 mmol) (Método 11B), urea (7,6 g, 89 mmol) en xileno (500 ml) se calentaron a 150 °C durante 48 horas. Después, el xileno se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró, y el producto precipitado de color blanco se recogió por filtración. LC-MS (m/z) 188,9 (M+1).
- 20 Los siguientes compuestos de partida se prepararon mediante el procedimiento del Método 13 A, usando el material de partida apropiado:

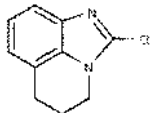
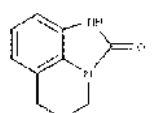
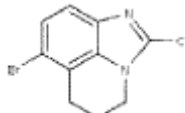
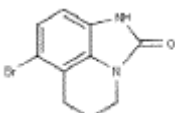
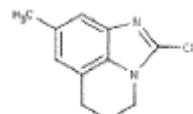
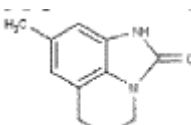
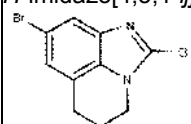
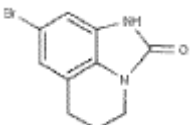
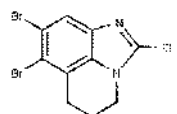
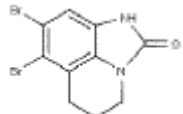
Método	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Material de partida
13B	5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 		174,2		8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolina  Método 11C
13C	7-bromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo [4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 		174,2		5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-amina  Método 11E
13D	4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona 		188,2		2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-amina  Método 1 1D

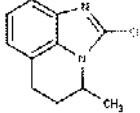
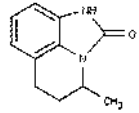
3.10.14. Método 14

5 2-cloro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina (Método 14A)

Se suspendió 9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-ona (20 g, 106 mmol) (Método 13A) en POCl₃ (500 ml) y se calentó a 105 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y se hizo alcalina con NaOH al 20 %. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol, 99:1) para dar 11,7 g de 2-cloro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina; rendimiento del 53 %. LC-MS (m/z) 206,8 (M+1).

Los siguientes compuestos de partida se prepararon mediante el procedimiento del Método 14A, usando el material de partida apropiado:

Método	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Material de partida
14B	2-cloro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		192,8	2,4	5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona  Método 13B
14C	7-bromo-2-cloro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		271,5	3,0	7-bromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona  Método 13C
14D	2-cloro-8-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		206,9	2,7	8-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona  Método 8
14E	8-bromo-2-cloro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		272,7	3,1	8-bromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona (preparada por el método descrito en el documento EP1719761) 
14F	7,8-dibromo-2-cloro-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 	¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 4,46-3,97 (m, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,34-2,12 (m, 2H)	350,8	3,5	7,8-dibromo-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona  Método 3

Método	Producto	¹ H RMN	m/z	TR [min]	Material de partida
14G	2-cloro-4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolina 		206,8	2,7	4-metil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -imidazo[4,5,1- <i>ij</i>]quinolin-2(1 <i>H</i>)-ona  Método 13D

3.11. Determinación de la actividad inhibitoria de proteína cinasa

Los compuestos representativos de fórmula (I) se seleccionaron para determinar la actividad contra CDK8, CDK9, CDK1, CDK2, CDK5 y CDK7 cinasas en procedimientos de ensayo farmacológicos convencionales. En base a la actividad mostrada en los procedimientos de ensayo estándar, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como inhibidores potentes y selectivos de CDK8. Los compuestos representativos según la reivindicación 1 inhibieron la actividad de cinasa CDK8 >50 % cuando se ensayaron a una concentración 1 μ M en la reacción de cinasa, como puede deducirse a partir de la Tabla 2 a continuación.

El ensayo de los compuestos descritos en esta invención se realizó usando el ensayo cinasa ADP-Glo™ de Promega Corporation (Madison, WI, Estados Unidos). La inhibición porcentual a una concentración de 1 μ M se determinó para los compuestos e inhibidor de pan-CDK, flavopiridol, se usó como control positivo, y los resultados se muestran en la Tabla 2.

El ensayo cinasa ADP-Glo™ es un ensayo de detección de ADP luminiscente para medir la actividad de cinasa cuantificando la cantidad de ADP que se produce durante una reacción de cinasa. El ensayo de cinasa se realiza en tampón de ensayo de cinasa (MOPS 5 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, EDTA 0,4 mM, DTT 1,5 mM). Las muestras de ensayo disueltas inicialmente en DMSO a 10 mM se diluyeron con el tampón de ensayo en 1000 nM. Un volumen de 30 μ l/pocillo de una mezcla de sustratos que contenían ATP (la concentración final de ATP en cada ensayo de cinasa fue igual a su ATP Km aparente).

Se usó CDK8/ciclinaC (ProQinase, Freiburg, Alemania) a la concentración de 130 ng/pocillo y se usó MBP como un sustrato a la concentración de 10 μ M (Millipore, Billerica, MA, Estados Unidos), el ATP Km determinado fue de 53 μ M.

Se usó CDK9/CiclinaT (Proqinase, Freiburg, Alemania) a la concentración de 100 ng/pocillo y el péptido YSPTSPSYSPSPSYSPSPSKKKK (Lipopharm, Gdansk, Polonia) se usó como un sustrato a la concentración de 30 μ M, el ATP Km determinado fue de 26 μ M.

Se usó CDK1/CiclinaB (Millipore, Billerica, MA, Estados Unidos) a la concentración de 40 ng/pocillo y el péptido PKTPKKAKKL(Lipopharm, Gdansk, Polonia) se usó como un sustrato a la concentración de 80 μ M, el ATP Km determinado fue de 20 μ M.

Se usó CDK2/CiclinaE (Millipore, Billerica, MA, Estados Unidos) a la concentración de 20 ng/pocillo y el péptido PKTPKKAKKL(Lipopharm, Gdansk, Polonia) se usó como un sustrato a la concentración de 100 μ M, el ATP Km determinado fue de 130 μ M.

Se usó CDK5/p25 (Millipore, Billerica, MA, Estados Unidos) a la concentración de 30 ng/pocillo y el péptido PKTPKKAKKL(Lipopharm, Gdansk, Polonia) se usó como un sustrato a la concentración de 120 μ M, el ATP Km determinado fue de 12 μ M.

Se usó CDK7/CiclinaH/MAT1 (Millipore, Billerica, MA, Estados Unidos) a la concentración de 40 ng/pocillo y el péptido YSPTSPSYSPSPSYSPSPSKKKK (Lipopharm, Gdansk, Polonia) se usó como un sustrato a la concentración de 30 μ M, el ATP Km determinado fue de 130 μ M.

El ensayo se realizó en dos etapas: En primer lugar, después de la reacción de cinasa, se añadió un volumen igual de reactivo ADP-Glo™ para terminar la reacción de cinasa y agotar el ATP restante. En segundo lugar, se añadió el reactivo de detección de cinasa para convertir simultáneamente ADP en ATP y se permitió que el ATP recién sintetizado se midiera usando una reacción de luciferasa/luciferina. La señal luminiscente generada fue proporcional a la concentración de ADP producida y se correlacionó con la actividad cinasa.

Tabla 2. Inhibición de la actividad cinasa por compuestos representativos a 1 μ M

Ejemplo	% de inhibición a 1 μ M					
	CDK8/CiclinaC	CDK9/CiclinaT	CDK1/CiclinaB	CDK2/CiclinaE	CDK5/p25	CDK7/Ciclina]
6	96	55	38	0	39	21
1C	52	9	0	8		
3C	59					
3B	45					
3D	87	20	2	0	0	11
3E	64	3		3		
3F	67					
3G	80					
3J	58	34	0	1	53	0
1K	76	3	0	0	13	0
3I	85	14	0	0	14	0
1N	49					
1A	52	33	0	0	0	0
1S	54	4				
3L	54	6				
1W	100	13	7	0	2	0
1X	71	9	15	8	27	0
1Y	100	39	32	11	4	0
3M	75	17	7	2	36	0
3N	58	18				
7E	94	39	43	22	5	15
3A	61	1	0	4	0	3
3P	88	22	8	5	0	16
3R	100	4	0	0	4	36
1AW	57	41		0		
7B	88	6		14		
3AL	76	18				
3AM	100	39		40		
3AN	85	21		4		
3AO	93	22		16		
1E	89	20		2		
3S	89	16		7		

Ejemplo	% de inhibición a 1 μ M					
	CDK8/CiclinaC	CDK9/CiclinaT	CDK1/CiclinaB	CDK2/CiclinaE	CDK5/p25	CDK7/Ciclina]
3T	90	21		17		
1G	96	45		29		
1H	67	8		0		
1L	81	9		19		
1M	59	0		6		
3U	92	24		9		
4A	75	0		8		
3W	92	10		8		
3X	92	41		9		
8B	90	20		0		
3Y	69	17		21		
3AA	96	21		20		
3AB	84	47		27		
3AC	94	26		12		
3AD	100	42		16		
1AE	97	61		44		
1AG	82	42		33		
3AH	76	0		0		
3AK	75	-9		0		
1AK	93	2		0		
7A	92	19	0	6	0	0
7C	83	20	0	7	0	0
1AN	61	10				
3AP	81	9				
1AP	65	15				
1AU	90	12				
7D	66					
1AX	70	7	7	1		
1AZ	61					
3AR	75					
3AT	82					
3AU	76					

Ejemplo	% de inhibición a 1 μ M					
	CDK8/CiclinaC	CDK9/CiclinaT	CDK1/CiclinaB	CDK2/CiclinaE	CDK5/p25	CDK7/Ciclina]
Flavopiridol	93	93	100	68	50	76

3.12. Determinación de la actividad inhibitoria del crecimiento frente a células que expresan CDK8 por ensayo de proliferación celular

- La viabilidad de células que expresan CDK8 se puede evaluar usando un ensayo basado en células de reducción de sal de tetrazolio. En células viables este ensayo colorimétrico puede medir la reducción mitocondrial de un componente de tetrazolio (MTS) en un producto de formazano insoluble. Para el ensayo de viabilidad MTS, se usaron líneas celulares de cáncer de colon humano (líneas celulares SW480 y HCT116), que contenían niveles elevados de proteína CDK8 y altamente dependientes de su expresión para la proliferación [véase, Firenstein et al. Nature 455 (25):547-551, (2008)]. Estas líneas celulares se usaron para determinar la actividad de los compuestos proporcionados en el presente documento para inhibir CDK8 en células intactas. Las líneas celulares tumorales humanas se obtuvieron de ATCC (Rockville, Maryland, Estados Unidos). En cada caso, y por métodos conocidos por los expertos en la técnica del cultivo celular, la variabilidad se midió después de 72 horas de incubación con los compuestos proporcionados en el presente documento usando un protocolo MTS estándar (Ensayo de proliferación celular no radioactivo acuoso CellTiter 96®).
- En resumen, las células se pusieron en placas a 10.000 - 20.000 células por pocillo en medio DMEM complementado con suero fetal bovino al 10 %. La placa del compuesto se preparó alicuotando en la columna 1 de una placa de 96 pocillos, el control negativo (DMSO), alicuotando en la columna 12 el control positivo, y valorando el compuesto de ensayo en diluciones en serie en las columnas 2-11. Se transfirió una alícuota de cada pocillo de la placa de compuesto a las células en placas y después se incubó a 37 °C en CO₂ al 5 %. Se añadieron 20 μ l de tetrazolio MTS a cada pocillo de placa óptica y las células se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 2 horas. La absorbancia se midió a 490 nm usando un lector de microplacas. Los valores de proliferación celular se miden en términos de concentración del compuesto de ensayo que consiguen un 50 % de inhibición de la proliferación celular en comparación con el control (CI₅₀) y se informan en la Tabla 3.

Tabla 3: Actividad inhibitoria del crecimiento (CI₅₀ en μ M) en células de cáncer de colon HCT116 y SW480:

Ejemplo	CI ₅₀ [μ M]	
	HCT116 ED ₅₀	SW-480 ED ₅₀
6	0,4	1,0
1B	1,3	0,5
1I	1,5	
1J	0,5	
1K	0,7	1,1
3I	6,8	5,0
3K	2,2	
1N	4,3	
1A	1,2	1,9
10	1,3	
1P	1,4	
1S	1,7	2,5
1U	1,6	
1X	6,7	1,4

		CI50 [μ M]	
Ejemplo		HCT116 ED50	SW-480 ED50
1Y		1,3	0,7
3M		1,2	2,3
7E		0,3	0,6
3P		9,3	1,4
7B		2,6	6,3
3AM		2,8	4,0
1E		1,9	2,7
3T		1,6	1,3
1G		0,7	1,1
1L		1,1	1,4
1M		1,1	1,5
3W		1,5	1,4
8B		1,7	4,1
3AA		0,4	1,3
3AB		0,4	1,4
3AD		0,6	1,3
1AE		0,3	1,1
1AF		1,3	1,8
1AG		1,3	0,5
1AK		1,7	1,8
7A		1,3	1,3
7C		1,1	0,9
1AL		5,3	1,8
1AN		2,4	
1AU		0,2	1,1
1AX		1,5	
1AZ		1,6	

Se obtuvieron resultados similares también en otras líneas celulares de cáncer. Por lo tanto, los compuestos "Ejemplo 6" y "Ejemplo 1K" mostraron efectos citotóxicos en líneas de células de carcinoma de pulmón A549, de hepatocarcinoma HepG2, de adenocarcinoma de mama MCF7, de leucemia mielocítica aguda MV4-11 (AML), de linfoma de linfocitos B Rec-1, de melanoma SK-MEL5 y de adenocarcinoma de próstata PC-3.

5

Estos ensayos establecen que los compuestos según la presente invención son eficaces para inhibir la cinasa de CDK8 e inhibir el crecimiento de células oncogénicas.

3.13. Determinación de la actividad in vivo contra tumores de xenoinjerto que expresan CDK8 implantado en animales inmunosuprimidos

Los bencimidazoles tricíclicos sustituidos de la presente invención son útiles como agentes anticancerosos debido a su capacidad para reducir el crecimiento tumoral *in vivo* en mamíferos.

Existen varios modelos animales bien aceptados para el cáncer. A modo de ejemplo, la actividad antitumoral se puede evaluar *in vivo* en modelos de xenoinjerto murino. En resumen, se usaron para el estudio ratones hembra, NOD/SCID, de 5-6 semanas de edad. En el primer día experimental, se suspendieron 5×10^6 células HCT116 en 0,1 ml de NaCl al 0,9 % + matrigel® (BD Biosciences) (1:1, v:v) y se inyectaron por vía subcutánea, en el lado derecho justo por encima de la ingle. A medida que progresaba el crecimiento del tumor, se midió el tamaño del tumor todos los días, y el volumen tumoral se calculó a partir de la fórmula: $TV = (a \times a \times b)/2$ en mm³, donde a es eje corto en mm y b es el eje largo en mm. Cuando el volumen tumoral promedio alcanzó y excedió 100 mm³, los ratones se asignaron al azar a grupos uniformes y se sometieron a las administraciones de compuesto. La administración del compuesto se realizó y continuó de acuerdo con el programa experimental.

El volumen tumoral se controló a lo largo del estudio y la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se calculó usando la siguiente fórmula: $TGI [\%] = ((Av \text{ Norm TGC} - Av \text{ Norm TGT})/Av \text{ Norm TGC}) \times 100$, donde Av Norm TGC es el crecimiento tumoral normalizado medio (promedio) del grupo control, y Av Norm TGT es el crecimiento tumoral normalizado medio (promedio) del grupo tratado. Norm TG se calculó utilizando la fórmula: $Norm TG = Norm TV - 100$, donde Norm TV es el volumen tumoral normalizado. El volumen tumoral normalizado se calculó usando la fórmula: $Norm TV = (TVDn/TVD1) \times 100$, donde TVDn es el volumen del tumor el día de la medición del tumor, y TVD1 es el volumen del tumor el primer día de la administración del compuesto. Por lo tanto, por ejemplo, a una dosis administrada por vía oral de 30 mg/kg, los presentes compuestos provocan el porcentaje de inhibición en ratones mostrado a continuación. Los cambios de TGI en el volumen tumoral en animales tratados con bencimidazoles tricíclicos sustituidos y animales tratados con vehículo de control se informan en la figura 1.

Este ensayo establece que los compuestos según la presente invención son capaces de inhibir el crecimiento tumoral oncogénico *in vivo*.

3.14. Interacciones sinérgicas y aditivas con agentes anticancerosos

Varios informes indicaron la utilidad de estrategias basadas en la inhibición de CDK8 en combinación con otros fármacos. [MacKeigan et al. Nat Cell Biol. 7(6):591-600, (2005); Porter et al, PNAS (34) 109: 13799-13804, (2012)].

Existen diversos modelos bien aceptados para la determinación del efecto sinérgico y aditivo para dos o más fármacos en combinación. Como una cuestión de ejemplo, el índice de combinación IC se puede usar como una medida cuantitativa del grado de interacción del fármaco en términos de sinergia, efectos aditivos y antagonismo para un criterio de valoración dado de la medición:

Sinergia (C < 1) Efecto aditivo mayor de lo esperado

Efecto aditivo (IC = 1) El efecto combinado predicho por el principio de ley de acción de masas en ausencia de sinergia o antagonismo

Antagonismo (IC > 1) Efecto aditivo menor de lo esperado

En el presente ejemplo, las interacciones farmacológicas entre el compuesto "Ejemplo 6" y Oxaliplatino, que es un tipo de medicamento de quimioterapia contra el cáncer a base de platino usado para tratar el cáncer colorrectal, se ensayaron en células HCT116. Los puntos de datos experimentales en el ensayo de viabilidad de células MTS se diseminaron para oxaliplatino por debajo y por encima de los valores de ED50 en células HCT116, mientras que la concentración de los compuestos ensayados fue cercana a la ED50 aparente. Se aplicó el método de Chou-Thalay para la cuantificación de la sinergia [Chou et al. Cancer Res. 15;70(2):440-6, (2010)].

Los resultados se representan en la figura 2.

Tabla 5: Sinergia del Ejemplo 6 y Oxaliplatino en células HCT116

Ejemplo 6 (μM)	Oxaliplatino (μM)	% de viabilidad	Índice de combinación (IC)
0,6	0,0010	0,32	1,15
0,6	0,01	0,29	0,99
0,6	0,1	0,31	1,11
0,6	1,0	0,22	0,69
0,6	2,5	0,14	0,38
0,6	5,0	0,11	0,29

3.16. Inhibición de citocinas proinflamatorias

Las enfermedades autoinmunes surgen de una respuesta inmune inapropiada del cuerpo frente a sustancias y tejidos normalmente presentes en el cuerpo. Esto puede estar restringido a ciertos órganos o puede implicar un tejido en particular en diferentes lugares. El tratamiento de enfermedades autoinmunes se logra típicamente con medicación para inmunosupresión que disminuye la respuesta inmune. En las enfermedades inflamatorias, es la reacción exagerada del sistema inmune, y su posterior señalización aguas abajo (TNF, IL-6, etc.), lo que causa problemas. La mitigación de la inflamación por la activación de los genes antiinflamatorios y la supresión de los genes inflamatorios tales como las citocinas en las células inmunes es una forma prometedora de nuevas terapias.

Se usó ensayo de LPS para evaluar la capacidad de respuesta a un estímulo inflamatorio montando una respuesta en fase aguda. La respuesta en fase aguda se caracteriza por un aumento drástico en la producción de un grupo de proteínas por el hígado. El LPS bacteriano es una endotoxina, un potente inductor de la respuesta en fase aguda e inflamación sistémica. Esta respuesta se induce por la producción de TNF α , IL-1 β e IL-6 a partir de monocitos y neutrófilos activados en respuesta a estímulos inflamatorios. La evaluación de las tres citocinas proinflamatorias, TNF α , IL-1 β e IL-6, es el método estándar actual para la evaluación de la capacidad del sistema inmune para montar una respuesta inmune inflamatoria innata. En cada caso, y por métodos conocidos por los expertos en la técnica, las células de macrófagos monocíticos leucémicos de ratón RAW 264.7 se colocaron en placas a una densidad de 40.000 células por pocillo. Al día siguiente, las células se pre-incubaron con los compuestos ensayados (fconc = 10 μ M) durante 4 h y luego se estimularon con LPS (fconc = 1 μ g/ml) durante 6 h. En el medio de cultivo celular se examinaron los niveles de IL-6 y TNF α mediante ELISA utilizando el conjunto ELISA de IL-6 de ratón BD OptEIA™ Cat. N.º 555240 y el conjunto ELISA de TNF α de ratón BD OptEIA™ Cat. N.º 555268 (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, Estados Unidos), según las instrucciones del fabricante.

Los resultados mostrados en la figura 3 indican que inhibidores de CDK8 fuertes tales como el compuesto "Ejemplo 6", podrían reprimir la producción de citocinas proinflamatorias.

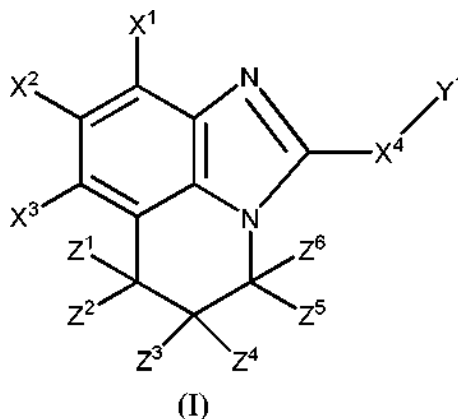
3.17. Regulación de la migración celular

La migración celular que se produce en respuesta a señales químicas es importante en muchas funciones diferentes, incluyendo reparación de heridas, diferenciación celular, desarrollo embrionario y como un evento clave en la metástasis de tumores. La invasión celular requiere que una célula migre a través de una matriz extracelular o un extracto de membrana basal que primero tiene que degradarse enzimáticamente.

Las cámaras de invasión de Matrigel [número de catálogo 354480 (BD Biosciences)] son útiles para estudiar la invasión celular de células malignas y normales. Las cámaras de invasión de Matrigel pueden usarse para estudiar los mecanismos de invasión e identificar los factores que interfieren con este proceso en un entorno *in vitro*. De acuerdo con ensayos estándar conocidos por el experto en la técnica, se añadieron 5 x 10⁴ células HCT116/ml en cada caso a la cámara superior de las cámaras de invasión de Matrigel en presencia de concentraciones crecientes de "Ejemplo 1K", mientras que se añadió quimioatrayente que comprendía FBS al 10 % en la cámara inferior. Las cámaras de invasión se incubaron durante 22 h en una incubadora de cultivo tisular humidificada a 37 °C, CO₂ al 5 %. Las células no invasoras se eliminaron por lavado. Las células en la superficie inferior de la membrana se tiñeron entonces con tinción Diff-Quik™. Los resultados mostrados en la figura 4 indican que los inhibidores de CDK8 fuertes y selectivos como el compuesto de "Ejemplo 1K" parecen ser capaces de reprimir la invasividad de las células de cáncer de colon HCT116.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se refieren a:

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} , con la condición de que al menos dos sustituyentes seleccionados entre X^1 , X^2 y X^3 no sean H;

Z^1 y Z^2 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$; Z^3 y Z^4 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$; Z^5 y Z^6 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^5 y Z^6 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;

X^4 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en $-NR^4$, $-N(R^4)(CH_2)-$, $-C(=O)NH-$ y $-C(=O)-$;

R^4 se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} ;

Y^1 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-C(=O)NH-$, en donde dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$, $-ST^1$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;

T^1 , T^2 y T^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitro, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^7$, $-S(=O)_2OT^8$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

T^4 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitro, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^8$, $-S(=O)_2OT^7$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;

T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, hidroxilo, tiol, nitro y ciano; y

T^8 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, hidroxilo, tiol, nitro y ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto según el punto 1, en donde al menos dos sustituyentes seleccionados entre X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I.

3. Un compuesto según el punto 1 o 2, en donde Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-C(=O)NH-$, en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;

4. Un compuesto según el punto 1 o 2, en donde X^4 es $-NR^4$ e Y^1 se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} , en donde dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$, $-ST^1$, $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros.

5. Un compuesto según el punto 1 o 2, en donde X^4 es $-NR^4$ e Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 6 miembros, en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$.

6. Un compuesto según el punto 1 o 2, en donde X^4 está ausente e Y^1 es un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho heterociclo saturado de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$.

7. Un compuesto según el punto 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

Hidrocloreto de (1*R*,2*R*)-*N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)ciclohexano-1,2-diamina

Hidrocloreto de *N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)propano-1,3- diamina

- Hidrocloruro de 1-amino-3-[(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)amino]propan-2-ol
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de (3*S*)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- 5 Hidrocloruro de 1-[1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-2-il]metanamina
- Hidrocloruro de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-amina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-(pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 10 Hidrocloruro de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)azepan-4-amina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de *N*-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidrocloruro de *N*-(7,9-dibromo-8-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidrocloruro de 2-[(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)sulfanil]etanamina
- 15 Hidrocloruro de 8,9-dibromo-7-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de *N*-(8,9-dibromo-7-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidrocloruro de *N*-(7,8-dibromo-9-nitro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidrocloruro de *N*-(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-nitro-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 20 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-yodo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-amina
- Hidrocloruro de *N*2-(2-aminoetil)-7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2,9-diamina
- Hidrocloruro de *N*-(7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidrocloruro de *N*-(7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)propano-1,3-diamina
- 25 Hidrocloruro de 1-[1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-il]metanamina
- Hidrocloruro de (3*S*)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- Hidrocloruro de 1-[4-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)morfolin-2-il]metanamina
- Hidrocloruro de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-amina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[3-(piperazin-1-il)propil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 30 Hidrocloruro de 1-[4-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)morfolin-2-il]metanamina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(piperazin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de (3*R*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-*N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 35 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-*N*-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,9-dibromo-8-metoxi-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina

- Hidrocloruro de 1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-amina
- Hidrocloruro de 1-[1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-il]metanamina
- 5 Hidrocloruro de *trans*-*N*-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina
- Hidrocloruro de (3*S*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-4-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-*N*-[(3*S*)-piperidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,9-dibromo-8-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 10 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-*N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-2-(1,4-diazepan-1-il)-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-ciclopropil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de *N*-(azetidin-3-il)-7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-*N*-(morfolin-2-ilmetil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 15 Hidrocloruro de 1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)azetidin-3-amina
- Hidrocloruro de (3*S*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- Hidrocloruro de (3*R*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-amina
- Hidrocloruro de (3*S*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-amina
- Hidrocloruro de *N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- 20 Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de (1*R*,2*R*)-, *N,N*-dimetil-*N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)ciclohexano-1,2-diamina
- 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-ol
- 25 7,8,9-tribromo-*N*-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-*N*-fenil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-2-(piperidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-*N*-ciclohexil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 3-[(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)amino]propan-1-ol
- 30 7,8,9-tribromo-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina *N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)butano-1,4-diamina
- 7,8,9-tribromo-*N,N*-dietil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina *N,N*-dimetil-*N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5, 1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- 35 7,8,9-tribromo-*N*-[3-(pirrolidin-1-il)propil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-ol
- 7,8,9-tribromo-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina

- 7,8,9-tribromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-9-yodo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-9-yodo-2-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- [1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-il]metanol
- 5 7,8-dibromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-*N,N*-dietil 1-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-2-[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 10 7,8,9-tribromo-2-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- (3*R*)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-ol
- 7,8-dibromo-9-yodo-2-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-9-metil-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 15 7,8-dibromo-2-[(3*R*),5*S*]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-9-metil-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-*A*¹-[3-(morfolin-4-il)propil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8-dibromo-9-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 20 *N,N*-dimetil-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- 7,8-dibromo-9-yodo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- (3*S*)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-ol 1-(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-ol
- 7,8-dibromo-*N,N*-dietil-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 25 (3*S*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- 7,8-dibromo-9-metil-2-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-2-(4-etoxipiperidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina *N*-[7,8-dibromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-il] acetamida
- maleato de 7,8,9-tribromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 30 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-2-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 35 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperidin-3-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperazin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-2-(4-fluoro-piperidin-4-il)-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina

- Hidrocloreuro de 2-[(2-aminoetil)amino]-7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo
- Hidrocloreuro de 7,8-dibromo-9-ciano-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloreuro de 7,8,9-tribromo-*N*-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-carboxamida
- Hidrocloreuro de piperazin-1-il(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)metanona
- 5 Hidrocloreuro de *N*-(2-aminoetil)-7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-carboxamida
- Hidrocloreuro de 7,8,9-tribromo-;Y-(2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-carboxamida
- 7,8-dibromo-9-metil-2-[(3*R*)-3-metil piperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-9-metil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
8. Un compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 7, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 8.
- 15 10. Una composición farmacéutica según el punto 9, en donde dicha composición comprende dicho compuesto como el único agente farmacéuticamente activo o en donde dicha composición comprende al menos un agente farmacéuticamente activo independiente adicional.
11. Una composición farmacéutica según el punto 9 o 10, en donde dicha composición es una composición oral, bucal, nasal, rectal, tópica, transdérmica y parenteral.
- 20 12. Una composición farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 9 a 11, en donde dicha composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica según uno cualquiera del punto 9 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en leucemia mieloide tanto aguda como crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células del manto, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); adenocarcinoma, linfoma, leucemia del riñón, tumor de Wilm, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, nefroma, teratoma, sarcoma del riñón, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma de vejiga y uretra, adenocarcinoma, sarcoma de la próstata, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatosos, lipoma de los testículos; angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma del corazón; astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos del cerebro, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma de la médula espinal, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante del cráneo, meningioma, meningio sarcoma, gliomatosis meningeal; células escamosas, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma, carcinoma alveolar, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso; mesotelioma del bronquio; adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma del intestino delgado, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma del intestino grueso; carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma del esófago, carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma del estómago, adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinooma, tumores carcinoides, vipoma del páncreas; carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma del hígado; sarcoma osteogénico, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno tal como sarcoma de células reticulares, mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocondroma tal como exostosis osteocartilaginosa, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes carcinoma de endometrio, carcinoma del cuello del útero, displasia cervical pre-tumoral, carcinoma de ovario tal como cistadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores de células de teca-granulosa, tumores de células de Sertoli/Leydig, disgerminoma, teratoma maligno del ovario, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma de la vulva, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides tal como rabdomiosarcoma embrionario de la vagina, carcinoma de las trompas de Falopio, de mama; y melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, tumores gastrointestinales, cáncer de colon, tumores de intestino delgado y grueso y tumores del recto, sarcoma de Kaposi, moles nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides y rechazo de trasplante de médula ósea.
- 55

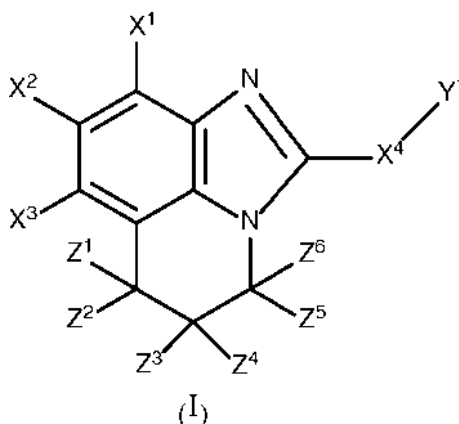
14. Una composición farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 9 a 12 para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado entre un cáncer del tracto gastrointestinal, preferiblemente cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de pulmón.

5 15. Una composición farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 9 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria seleccionada entre el grupo que consiste en rechazo de aloinjerto, enfermedades tiroideas autoinmunes (incluyendo enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto), uveorretinitis autoinmune, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria del intestinos (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enteritis regional, enteritis granulomatosa, ileítis distal, ileítis regional e ileítis terminal), diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleroderma, y lupus eritematoso sistémico.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

- 5 X^1 , X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} , con la condición de que al menos dos sustituyentes seleccionados entre X^1 , X^2 y X^3 se seleccionen cada uno independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I;
- 10 Z^1 y Z^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;
- Z^3 y Z^4 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;
- Z^5 y Z^6 se toman juntos para formar un grupo oxo en el átomo de carbono al que están unidos; o Z^5 y Z^6 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;
- 15 X^4 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en $-NR^4$ -, $-N(R^4)(CH_2)$ -, $-C(=O)NH$ - y $-C(=O)$ -;
- R^4 se selecciona entre H y -alquilo C_{1-6} ;
- Y^1 se selecciona del grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} y un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ - o $-C(=O)NH$ -, en donde dicho -alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$, $-ST^1$,
- 20 $-N(T^2)(T^3)$ y un heterociclo saturado de 5 a 6 miembros, y en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$;
- 25 T^1 , T^2 y T^3 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitro, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^7$, $-S(=O)_2OT^8$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;
- 30 T^4 es -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-N(T^5)(T^6)$, $-OT^7$, $-ST^7$, nitro, ciano, $-C(=O)OT^7$, $-C(=O)N(T^5)(T^6)$, $-OC(=O)N(T^5)(T^6)$, $-S(=O)_2T^8$, $-S(=O)_2OT^7$ y $-S(=O)_2N(T^5)(T^6)$;
- T^5 , T^6 y T^7 se seleccionan cada uno independientemente entre H y -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, hidroxilo, tiol, nitro y ciano; y
- 35 T^8 se selecciona entre -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, hidroxilo, tiol, nitro y ciano;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde X^1 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, -

OT^1 , $-N(T^2)(T^3)$, $-NHC(=O)T^4$, nitro, ciano, ciclopropilo y -alquilo C_{1-3} ; y X^2 y X^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde Y^1 es un carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros, con la condición de que el punto de unión en dicho heterociclo sea carbono si X^4 es $-NR^4$ o $-C(=O)NH-$, en donde dicho carbociclo o heterociclo saturado o insaturado aromático de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde X^4 está ausente e Y^1 es un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, en donde dicho heterociclo saturado de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$.
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en donde X^4 está ausente e Y^1 es piperazina, en donde dicha piperazina está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, $-C(=O)H$, $-OT^1$, $-N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)N(T^2)(T^3)$, $-C(=O)OT^1$, $-ST^1$ y -alquilo C_{1-3} , en donde dicho -alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 y Z^6 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-6} , $-OT^1$ y $-N(T^2)(T^3)$.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- Hidroclicloruro de (1*R*,2*R*)-*N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)ciclohexano-1,2-diamina
- Hidroclicloruro de *N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)propano-1,3-diamina
- Hidroclicloruro de 1-amino-3-[(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)amino]propan-2-ol
- Hidroclicloruro de 7,8,9-tribromo-2-(2-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidroclicloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidroclicloruro de (3*S*)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- Hidroclicloruro de 1-[1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-2-il]metanamina
- Hidroclicloruro de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-amina
- Hidroclicloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidroclicloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidroclicloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-(pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidroclicloruro de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*i*'])quinolin-2-il)azepan-4-amina
- Hidroclicloruro de 7,8-dibromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidroclicloruro de *N*-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidroclicloruro de *N*-(7,9-dibromo-8-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidroclicloruro de 2-[(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)sulfanil]etanamina
- Hidroclicloruro de 8,9-dibromo-7-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidroclicloruro de *N*-(8,9-dibromo-7-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidroclicloruro de *N*-(7,8-dibromo-9-nitro-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidroclicloruro de *N*-(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidroclicloruro de 7,8-dibromo-9-nitro-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina

- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-yodo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-amina
- Hidrocloruro de *N*2-(2-aminoetil)-7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2,9-diamina
- Hidrocloruro de *N*-(7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- 5 Hidrocloruro de *N*-(7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)propano-1,3-diamina
- Hidrocloruro de 1-[1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-il]metanamina
- Hidrocloruro de (3*S*)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- Hidrocloruro de 1-[4-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)morfolin-2-il]metanamina
- Hidrocloruro de 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*i*])quinolin-2-il)piperidin-4-amina
- 10 Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[3-(piperazin-1-il)propil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 1-[4-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)morfolin-2-il]metanamina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(piperazin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de (3*R*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- 15 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-*N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-*N*-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,9-dibromo-8-metoxi-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il) piperidin-4-amina
- 20 Hidrocloruro de 1-[1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-il]metanamina
- Hidrocloruro de *trans-N*-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)ciclohexano-1,4-diamina
- Hidrocloruro de (3*S*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- 25 Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-4-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-*N*-[(3*S*)-piperidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,9-dibromo-8-metil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-*N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-2-(1,4-diazepan-1-il)-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 30 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-ciclopropil-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- Hidrocloruro de *N*-(azetidin-3-il)-7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-*N*-(morfolin-2-ilmetil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de 1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il) azetidin-3-amina
- Hidrocloruro de (3*S*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
- 35 Hidrocloruro de (3*R*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-amina
- Hidrocloruro de (3*S*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-amina
- Hidrocloruro de *N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-amina

- Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-amina
- Hidrocloruro de (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dimetil-*N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)ciclohexano-1,2-diamina
- 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-ol
- 5 7,8,9-tribromo-*N*-(piridin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-*N*-fenil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-2-(piperidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-*N*-ciclohexil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 3-[(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)amino]propan-1-ol
- 10 7,8,9-tribromo-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina *N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)butano-1,4-diamina
- 7,8,9-tribromo-*N,N*-dietil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- N,N*-dimetil-*N*-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)etano-1,2-diamina
- 15 7,8,9-tribromo-*N*-[3-(pirrolidin-1-il)propil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-ol
- 7,8,9-tribromo-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 20 7,8,9-tribromo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-9-yodo-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-9-yodo-2-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- [1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-3-il]metanol
- 7,8-dibromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 25 7,8-dibromo-*N,N*-dietil-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8,9-tribromo-2-[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-2-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 30 (3*R*)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-ol
- 7,8-dibromo-9-yodo-2-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-9-metil-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-*N*-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
- 7,8-dibromo-2-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo [4,5,1-*ij*]quinolina
- 35 7,8-dibromo-9-metil-2-(3-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8-dibromo-2-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo [4,5,1-*ij*]quinolina
- 7,8,9-tribromo-*N*-[3-(morfolin-4-il)propil]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina

- 7,8-dibromo-9-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
N,N-dimetil-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
 7,8-dibromo-9-yodo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 5 (3*S*)-1-(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*] quinolin-2-il)pirrolidin-3-ol 1-(7,8-dibromo-9-yodo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)piperidin-4-ol
 7,8-dibromo-*N,N*-dietil-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-amina
 (3*S*)-1-(7,8-dibromo-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)pirrolidin-3-amina
 7,8-dibromo-9-metil-2-[(2*S*)-2-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo [4,5,1-*ij*]quinolina
 10 7,8,9-tribromo-2-(4-etoxipiperidin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina *N*-[7,8-dibromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-il] acetamida
 maleato de 7,8,9-tribromo-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-2-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 15 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-5,6-dihidro-47/-imidazo [4,5,1-*ij*]quinolina
 Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-2-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperidin-3-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-metil-2-(piperazin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-2-(4-fluoro-piperidin-4-il)-9-metil-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 20 Hidrocloruro de 2-[(2-aminoetil)amino]-7,8-dibromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo
 Hidrocloruro de 7,8-dibromo-9-ciano-2-(piperazin-1-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina
 Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-(piperidin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-carboxamida
 Hidrocloruro de piperazin-1-il(7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-il)metanona
 Hidrocloruro de *N*-(2-aminoetil)-7,8,9-tribromo-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-carboxamida
 25 Hidrocloruro de 7,8,9-tribromo-*N*-(2-hidroxietil)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolin-2-carboxamida
 7,8-dibromo-9-metil-2-[(3*R*)-3-metilpiperazin-1-il]-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina y
 7,8-dibromo-9-metil-2-(morfolin-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 35 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en donde dicha composición comprende dicho compuesto como el único agente farmacéuticamente activo o en donde dicha composición comprende al menos un agente farmacéuticamente activo independiente adicional.
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 10, en donde dicha composición es una composición oral, bucal, nasal, rectal, tópica, transdérmica y parenteral.
- 40 12. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde dicha composición comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en leucemia mieloide tanto aguda como crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células del manto, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); adenocarcinoma, linfoma, leucemia del riñón, tumor de Wilm, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, nefroma, teratoma, sarcoma del riñón, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma de vejiga y uretra, adenocarcinoma, sarcoma de la próstata, seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatosos, lipoma de los testículos; angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma del corazón; astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos del cerebro, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma de la médula espinal, osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante del cráneo, meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis meníngea; células escamosas, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma, carcinoma alveolar, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso; mesotelioma del bronquio; adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma del intestino delgado, adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma del intestino grueso; carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma del esófago, carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma del estómago, adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinooma, tumores carcinoides, vipoma del páncreas; carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma del hígado; sarcoma osteogénico, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno tal como sarcoma de células reticulares, mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocondroma tal como exostosis osteocartilaginosa, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes carcinoma de endometrio, carcinoma del cuello del útero, displasia cervical pre-tumoral, carcinoma de ovario tal como cistadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores de células de teca-granulosa, tumores de células de Sertoli/Leydig, disgerminoma, teratoma maligno del ovario, carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma de la vulva, carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide tal como rabdomiosarcoma embrionario de la vagina, carcinoma de las trompas de Falopio, de mama; y melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, tumores gastrointestinales, cáncer de colon, tumores de intestino delgado y grueso y tumores del recto, sarcoma de Kaposi, moles nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides y rechazo de trasplante de médula ósea.
14. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado entre un cáncer del tracto gastrointestinal, preferiblemente cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de pulmón.
15. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune o inflamatoria seleccionada entre el grupo que consiste en rechazo de aloinjerto, enfermedades tiroideas autoinmunes (incluyendo enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto), uveorretinitis autoinmune, arteritis de células gigantes, enfermedad inflamatoria del intestinos (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, enteritis regional, enteritis granulomatosa, ileítis distal, ileítis regional e ileítis terminal), diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleroderma, y lupus eritematoso sistémico.

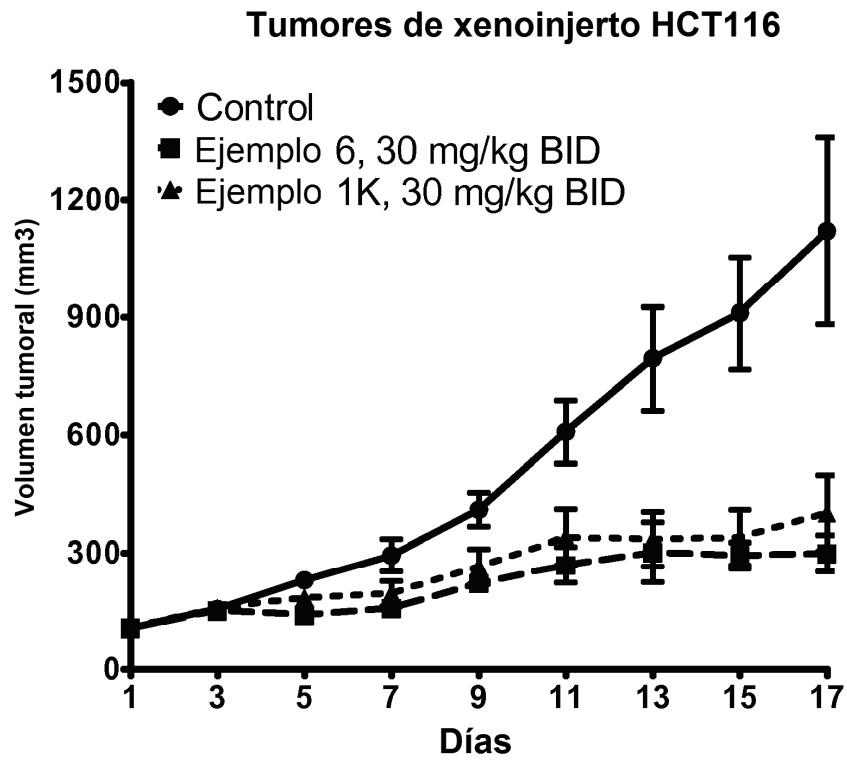


Figura 1

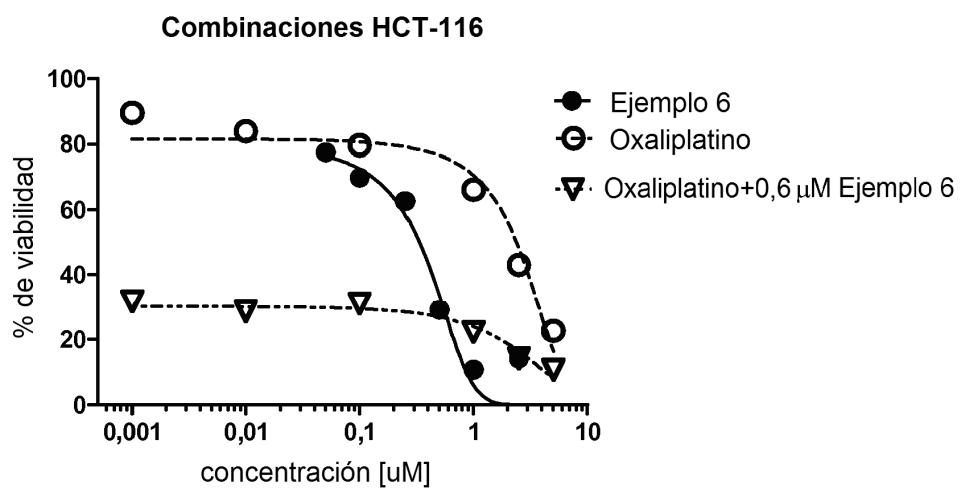


Figura 2

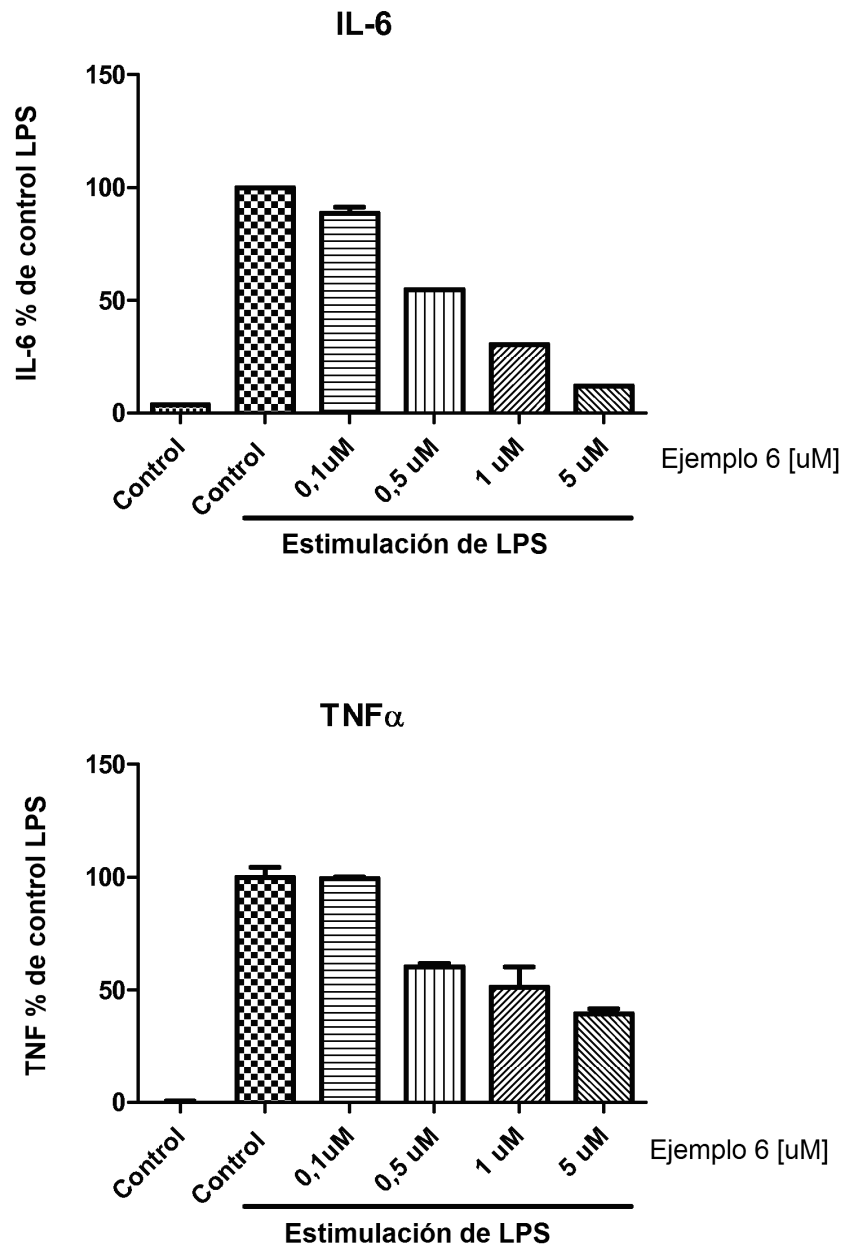


Figura 3

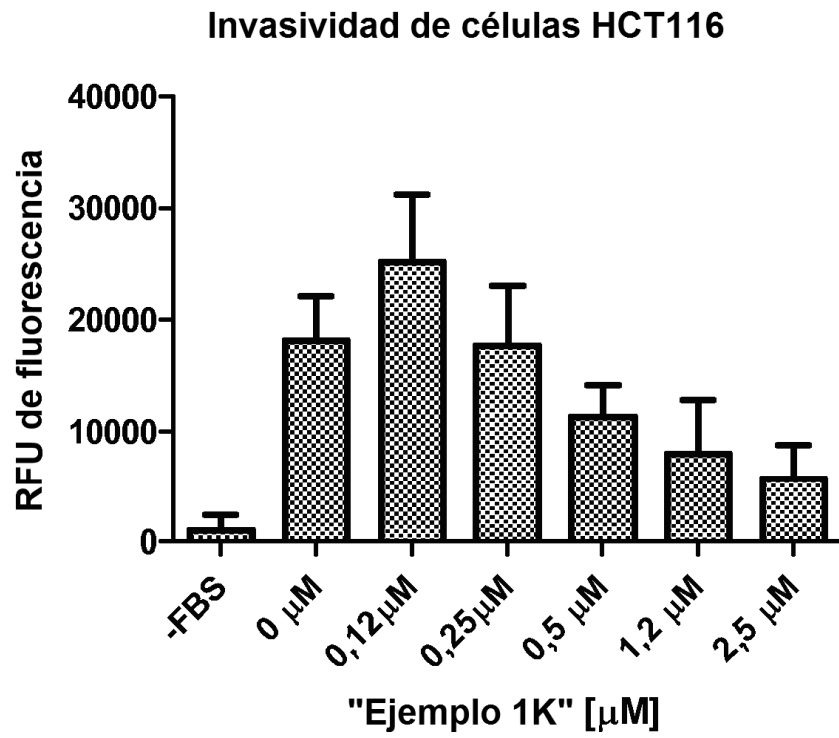


Figura 4