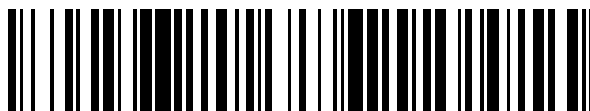


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 416**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2015 PCT/GB2015/051312**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15170081**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2015 E 15724351 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3140303**

54 Título: **Compuestos de imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y su uso en el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

08.05.2014 US 201461990232 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2018

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
SE-151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BARLAAM, BERNARD CHRISTOPHE y
PIKE, KURT GORDON**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 670 416 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

Compuestos de imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y su uso en el tratamiento de cáncer

Campo de la invención

- 5 La especificación se refiere generalmente a compuestos de imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables modulan selectivamente la cinasa ataxia telangiectasia mutada ("ATM") y, por lo tanto, la especificación también se refiere al uso de dichos compuestos y sales de estos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por la cinasa ATM, incluyendo el cáncer. La especificación además se refiere a las formas cristalinas de los compuestos de compuestos imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona sustituidos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos; composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales; kits que comprenden tales compuestos y sales; métodos de fabricación de tales compuestos y sales; intermediarios útiles en la fabricación de tales compuestos y sales; y a métodos para tratar enfermedades mediadas por la cinasa ATM, incluyendo el cáncer, utilizando tales compuestos y sales.

Antecedentes

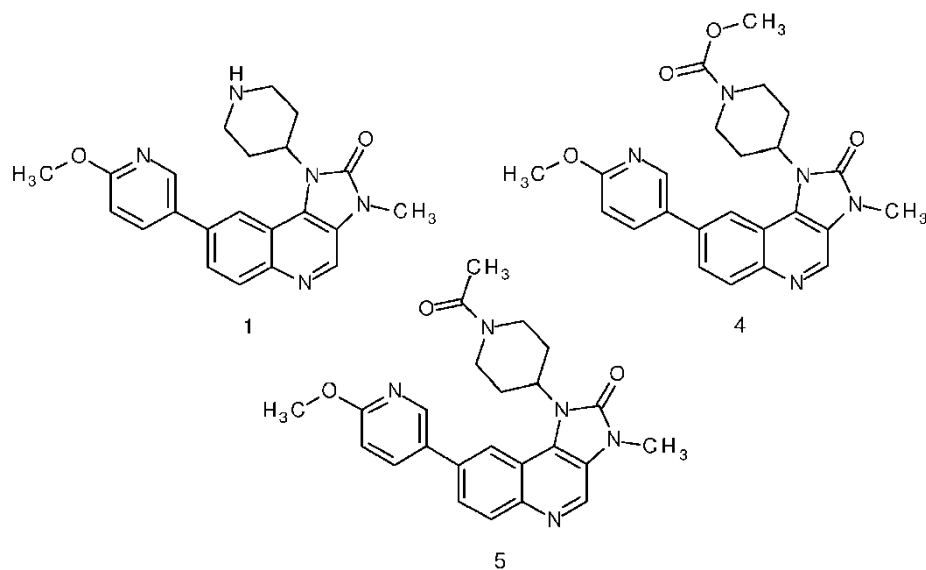
- 15 La cinasa ATM es una serina treonina cinasa identificada originalmente como el producto del gen mutado en la ataxia telangiectasia. La ataxia telangiectasia está localizada en el cromosoma humano 11q22-23 y codifica para una gran proteína de aproximadamente 350 kDa, que se caracteriza por la presencia de un dominio de serina treonina cinasa de tipo fosfatidilinositol ("PI") 3-cinasa flanqueada por dominios FRAP-ATM-TRRAP y FATC que modulan la actividad y la función de la cinasa ATM. Se ha identificado a la cinasa ATM como un actor importante en la respuesta al daño del ADN provocada por roturas de doble cadena. Funciona principalmente en las transiciones de ciclos celulares S/G2/M y en horquillas de replicación colapsadas para iniciar los puntos de control del ciclo celular, la modificación de cromatina, la reparación por HR y las cascadas de señalización pro supervivencia para mantener la integridad celular luego del daño del ADN (Lavin, 2008).

- 25 La señalización de la cinasa ATM puede dividirse ampliamente en dos categorías: una vía canónica, que señala junto con el complejo Mre11-Rad50-NBS1 a partir de roturas de doble cadena y activa el punto de control de daño del ADN, y varios modos de activación no canónicos, que se activan mediante otras formas de tensión celular (Cremona et al., 2013).

- 30 La cinasa ATM se activa de forma rápida y robusta como respuesta a las roturas de doble cadena y se informa que puede fosforilar más de 800 sustratos (Matsuoka et al., 2007), coordinando múltiples vías de respuesta a la tensión (Kurz y Lees Miller, 2004). La cinasa ATM está presente predominantemente en el núcleo de la célula en una forma homodimérica inactiva, pero se fosforila a sí misma en Ser1981 al detectar una rotura de doble cadena de ADN (vía canónica), lo cual conlleva la disociación a un monómero con actividad total de la cinasa (Bakkenist et al., 2003). Este es un evento de activación crítico y por lo tanto fosfo-Ser1981 ATM es un biomarcador farmacodinámico directo y de selección de los pacientes para la dependencia de la vía tumoral.

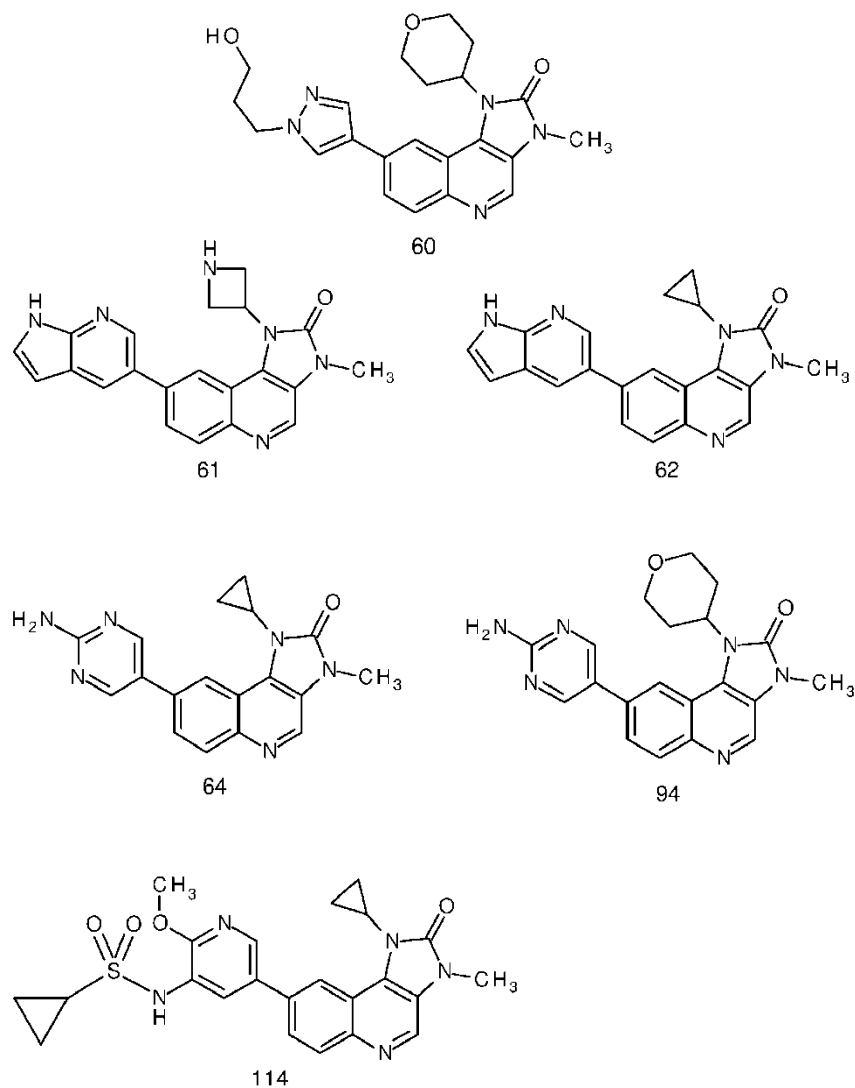
- 35 La cinasa ATM responde a las roturas de doble cadena directas causadas por los tratamientos comunes contra el cáncer tales como la radiación ionizante y los inhibidores de topoisomerasa-II (doxorrubicina, etopósido), pero también por los inhibidores topoisomerasa-I (por ejemplo, irinotecán y topotecán) a través de una conversión de rotura de cadena simple en rotura de doble cadena durante la replicación. La inhibición de la cinasa ATM puede potenciar la actividad de cualquiera de estos agentes y como resultado se espera que los inhibidores de cinasa ATM sean útiles en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, como compañeros de combinación racionales para las terapias existentes.

- 40 CN102372711A informa sobre determinados compuestos de imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona que se mencionan como inhibidores duales de PI 3-cinasa α y la cinasa diana de rapamicina en mamíferos ("mTOR"). Entre los compuestos que se informan en CN102372711A se encuentran los siguientes:



Determinados compuestos reseñados en CN102372711A

CN102399218A reseña determinados compuestos de imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona que se mencionan como inhibidores de PI 3-kinasa α . Entre los compuestos reseñados en CN102399218A se encuentran los siguientes:



Determinados compuestos reseñados en CN102399218A

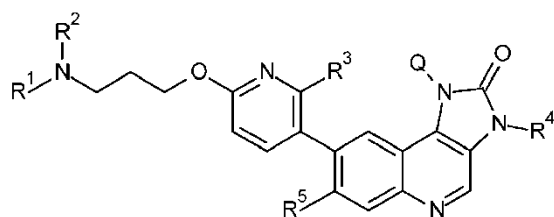
Mientras que los compuestos o CN102372711A y CN102399218A son reseñados por poseer una actividad contra la PI 3-cinasa α y en algunos casos la cinasa mTOR, permanece una necesidad de desarrollar nuevos compuestos que sean más efectivos contra diferentes enzimas de cinasa, tales como cinasa ATM. Además, existe una necesidad de nuevos compuestos que actúen contra determinadas enzimas de cinasa, tales como cinasa ATM, de una manera altamente selectiva (es decir, modulando ATM más efectivamente que otras dianas biológicas).

Tal como se demuestra en otras partes de la especificación (por ejemplo, en los ensayos basados en células que se describen en la sección experimental), los compuestos de la presente especificación generalmente poseen una actividad inhibitoria de cinasa ATM muy potente, pero una actividad mucho menos potente en contra de otras enzimas tirosinas cinasas, tales como PI 3-cinasa α , cinasa mTOR y la cinasa de proteína relacionada con rad3 y ataxia telangiectasia ("ATR"). De por síes, los compuestos de la presente especificación no solo inhiben la cinasa ATM, sino que pueden considerarse como inhibidores altamente selectivos de la cinasa ATM.

Como resultado de su naturaleza altamente selectiva, se espera que los compuestos de la presente especificación sean particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades en las que esté implicada la cinasa ATM (por ejemplo, en el tratamiento del cáncer), pero donde sea deseable minimizar los efectos fuera del objetivo o la toxicidad que pueda surgir debido a la inhibición de otras enzimas tirosinas cinasas, tales como de la clase PI 3-cinasa α , cinasa mTOR y cinasa ATR.

Resumen de la invención

Brevemente, esta especificación describe, en parte, un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxilo o metoxi, o Q es un anillo de oxetanilo, tetrahydrofurano o de oxanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metilo;

R¹ es metilo;

R² es hidrógeno o metilo; o R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino;

R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o flúor.

Esta especificación también describe, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

Esta especificación también describe, en parte, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia.

Esta especificación también describe, en parte, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer.

Esta especificación también describe, en parte, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

Esta especificación también describe, en parte, un procedimiento para tratar cáncer en un animal de sangre caliente que necesite al tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Descripción breve de las figuras

- 5 Figura 1: patrón de difracción de rayos X por método de polvo de la forma A de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.

Figura 2: Termograma de DSC de la Forma A de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.

- 10 Figura 3: Inhibición de crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto en ratones por parte de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(cis-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Ejemplo 2) en combinación con Irinotecán.

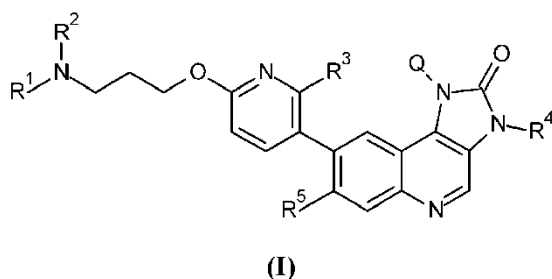
Figura 4: Inhibición de crecimiento de tumor en el modelo de xenoinjerto en ratones por parte de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (Ejemplo 1) en combinación con Irinotecán.

- 15 Figura 5: Inhibición de crecimiento de tumor en el modelo de xenoinjerto en ratones por parte de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (Ejemplo 1) en combinación con Olaparib.

Descripción de las formas ilustrativas de realización

- 20 Muchas formas de realización de la invención son detalladas a lo largo de la especificación y serán evidentes para un lector versado en la técnica. La invención no debe interpretarse como limitada a ninguna forma particular de realización de la misma.

En la primera forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

- 25 Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxilo o metoxi, o Q es un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo o oxanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metilo;

R¹ es metilo;

R² es hidrógeno o metilo; o R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo;

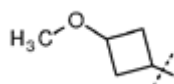
- 30 R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o fluoro.

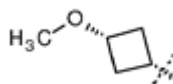
Los términos "anillo de ciclobutilo" y "anillo de ciclopentilo" se refieren a anillos carbocíclicos que no contienen heteroátomos. Los grupos de 1-metoxiciclobut-3-ilo y los grupos de 3-metoxiciclobut-1-ilo tienen la misma estructura, tal como se muestra más adelante.

35



1-metoxiciclobut-3-ilo/3-metoxiciclobut-1-ilo

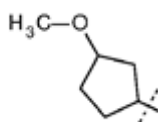
Un grupo *cis*-1-metoxi-ciclobut-3-ilo es equivalente a un *cis*-3-metoxi-ciclobut-1-ilo y tiene la siguiente estructura:



5 cis-1-metoxiciclobut-3-ilo/cis-3-metoxiciclobut-1-ilo

Las mismas convenciones aplican a otros grupos de ciclobutilo, por ejemplo, grupos de 1-hidroxiciclobut-3-ilo y grupos de 3-hidroxiciclobut-1-ilo.

De una manera similar, los grupos de 1-metoxiciclopent-3-ilo y los grupos de 3-metoxiciclopent-1-ilo tienen la misma estructura, tal como se muestra más adelante.



10

1-metoxiciclobut-3-ilo/3-metoxiciclobut-1-ilo

El término "anillo de oxetanilo" incluye grupos de oxetan-2-ilo y oxetan-3-ilo, cuyas estructuras se muestran más adelante.



15

Oxetan-2-ilo

Oxetan-3-ilo

El término "anillo de tetrahydrofurano" incluye grupos de tetrahydrofuran-2-ilo y tetrahydrofuran-3-ilo, cuyas estructuras se muestran más adelante.



Tetrahydrofuran-2-ilo

Tetrahydrofuran-3-ilo

20

El término "anillo de oxanilo" incluye grupos de oxan-2-ilo, oxan-3-ilo, y oxan-4-ilo, cuyas estructuras se muestran más adelante.



Oxan-4-ilo

Oxan-3-ilo

Oxan-2-ilo

25 En las anteriores estructuras la línea punteada indica la posición de enlace del grupo relevante.

Un anillo de oxanilo puede también referirse como un anillo de tetrahidropirranilo. De forma similar, un anillo de oxan-4-ilo puede referirse como un anillo de tetrahidropiran-4-ilo; un anillo de oxan-3-ilo puede referirse como un anillo de tetrahidropiran-3-ilo y un anillo de oxan-2-ilo puede referirse como un anillo de tetrahidropiran-2-ilo.

30 Donde se mencione que "R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino", esto significa que los grupos R¹ y R² se unen a través de un enlace covalente carbono-carbono para formar una cadena de alquileo no sustituida de la longitud apropiada para el anillo correspondiente. Por ejemplo, cuando R¹ y R² forman juntos un anillo

de pirrolidinilo, R^1 y R^2 representan juntos una cadena no sustituida de butileno que se adhiere al átomo de nitrógeno relevante en la fórmula (I) en ambos carbonos terminales.

Donde se use el término "opcionalmente", se pretende que la subsiguiente característica puede tener o no tener lugar. De por sí, el uso del término "opcionalmente" incluye casos donde la característica está presente y también casos donde la característica no está presente. Por ejemplo, un grupo que está "opcionalmente sustituido por un grupo metoxi" incluye grupos con y sin un sustituyente metoxi.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos (por ejemplo 1 o 2 hidrógenos, o alternativamente 1 hidrógeno) en el grupo designado está remplazado por el (los) sustituyente(s) indicado(s) (por ejemplo 1 o 2 sustituyentes, o alternativamente 1 sustituyente), siempre que cualquier átomo o cualesquiera átomos que tienen un sustituyente mantenga(n) una valencia permitida. Las combinaciones de sustituyentes abarcan solo los compuestos estables y los intermedios sintéticos estables. "Estable" significa que el compuesto o intermedio relevante es lo suficientemente robusto como para estar aislado y tiene utilidad ya sea como intermedio sintético o como agente que tiene una posible utilidad terapéutica. Si un grupo no se describe como "sustituido" u "opcionalmente sustituido", se considera como no sustituido (es decir, que ninguno de los hidrógenos del grupo designado se ha remplazado).

El término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza para especificar que un objeto (por ejemplo, una sal, una forma de dosificación, diluyente o vehículo) es adecuado para su uso en pacientes. Una lista de ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se puede encontrar en el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, una sal de adición ácida. Una sal de adición ácida de un compuesto de fórmula (I) puede formarse poniendo el compuesto en contacto con un ácido inorgánico u orgánico adecuado en condiciones conocidas por el experto en la técnica. Una sal de adición ácida puede, por ejemplo, formarse utilizando un ácido inorgánico que se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal de adición ácida también puede formarse utilizando un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido para-toluenosulfónico.

Por lo tanto, en una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico o de ácido para-toluenosulfónico. En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido metanosulfónico. En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico. En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido metanosulfónico. En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido monometanosulfónico, es decir, la estequiometría del compuesto del compuesto de fórmula (I) con el ácido metanosulfónico es 1:1.

Otra forma de realización proporciona cualquiera de las formas de realización definidas aquí (por ejemplo, la forma de realización de la reivindicación 1, con la condición de que se renuncia individualmente a uno o más ejemplos específicos (por ejemplo uno, dos o tres ejemplos específicos), seleccionados del grupo que consiste en los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 y 71.

Algunos valores de grupos variables en la fórmula (I) son los siguientes. Tales valores pueden usarse en combinación con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones (por ejemplo, la reivindicación 1) o formas de realización definidas aquí para proporcionar otras formas de realización.

a) Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales es sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o Q es un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo o oxanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metilo.

b) Q es un anillo de ciclobutilo sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o Q es un anillo de oxetanilo o oxanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metilo.

c) Q es un anillo de ciclobutilo sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o Q es un anillo de oxetanilo o oxanilo.

- d) Q es ciclobutilo, 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo.
- e) Q es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo.
- 5 f) Q es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo o oxan-4-ilo.
- g) Q es *cis*-1-metoxi-ciclobut-3-ilo o oxan-4-ilo.
- h) Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxi o metoxi.
- i) Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metoxi.
- 10 j) Q es un anillo de ciclobutilo, sustituido por un grupo hidroxi o metoxi.
- k) Q es ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo o 1-metoxi-ciclobut-3-ilo.
- l) Q es ciclobutlo.
- m) Q es un anillo de ciclopentilo sustituido por un grupo hidroxi o metoxi.
- n) Q es un anillo de ciclopentilo sustituido por un grupo metoxi.
- 15 o) Q es 3-metoxiciclopent-1-ilo.
- p) Q es 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo o 1-metoxi-ciclobut-3-ilo.
- q) Q es *cis*-1-hidroxi-ciclobut-3-ilo o *cis*-1-metoxi-ciclobut-3-ilo.
- r) Q es *cis*-1-metoxi-ciclobut-3-ilo.
- 20 s) Q es un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo o oxanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metilo.
- t) Q es un anillo de oxetanilo o oxanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metilo.
- u) Q es un anillo de oxetanilo o tetrahidrofuranilo.
- v) Q es un anillo de oxetanilo.
- w) Q es oxetan-3-ilo.
- 25 x) Q es un anillo de tetrahidrofuranilo.
- y) Q es tetrahidrofuran-3-ilo.
- z) Q es un anillo de oxanilo opcionalmente sustituido por un grupo metilo.
- aa) Q es un anillo de oxanilo.
- bb) Q es oxan-4-ilo.
- 30 cc) R¹ es metilo.
- dd) R² es metilo.

- ee) R² es hidrógeno.
- ff) R¹ es metilo y R² es hidrógeno o metilo.
- gg) R¹ y R² son ambos metilo; o R¹ y R² forman juntos un anillo de pirrolidinilo.
- hh) R¹ y R² son ambos metilo.
- 5 ii) R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.
- jj) R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidinilo.
- kk) R¹ y R² forman juntos un anillo de pirrolidinilo.
- 11) R¹ y R² forman juntos un anillo de piperidinilo.
- mm) R³ y R⁵ son ambos hidrógeno.
- 10 nn) R³ es hidrógeno.
- oo) R³ es fluoro.
- pp) R⁴ es hidrógeno.
- qq) R⁴ es metilo.
- rr) R⁵ es hidrógeno.
- 15 ss) R⁵ es flúor.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:
- Q es ciclobutilo, 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo;
- 20 R¹ es metilo;
- R² es hidrógeno o metilo; o R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo;
- R³ es hidrógeno o flúor;
- R⁴ es hidrógeno o metilo; y
- R⁵ es hidrógeno o flúor.
- 25 En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:
- Q es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo;
- R¹ es metilo;
- 30 R² es hidrógeno o metilo; o R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo;
- R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o flúor.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), donde:

Q es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo o 3-metoxiciclopent-1-ilo;

5 R¹ es metilo;

R² es hidrógeno o metilo; o R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo;

R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o flúor.

10 En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Q es oxetan-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo;

R¹ es metilo;

R² es hidrógeno o metilo; o R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo;

15 R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o flúor.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

20 Q es *cis*-1-metoxi-ciclobut-3-ilo o oxan-4-ilo;

R¹ es metilo;

R² es metilo o hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es metilo o hidrógeno; y

25 R⁵ es hidrógeno.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

30 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 5 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 10 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(3-*cis*-Hidroxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 15 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 20 7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 25 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(Oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 3-Metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona; y
- 10 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-[3-(metilamino)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 15 7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 20 1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-tetrahidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
- 3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 25 3-Metil-1-(oxetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

- 8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[(1R,3R)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 1-[(1S,3S)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[(1S,3S)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[(1R,3R)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 10 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1R,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona; y
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 15 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 20 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 25 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidín-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(3-*cis*-Hidroxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3R)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 10 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3S)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 15 3-Metil-1-[(3S)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3R)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 20 1-(Oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 25 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona; y
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 30 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 10 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(3-*cis*-Hidroxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 15 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 20 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 25 3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(Oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 5 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona; y
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.
- 10 En una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-[3-(metilamino)propoxi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 15 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 20 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 25 7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-tetrahidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
- 13-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(oxetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 30 1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

- 3-Metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 5 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 1-[(1*R*,3*R*)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 1-[(1*S*,3*S*)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 1-[(1*S*,3*S*)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 1-[(1*R*,3*R*)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 10 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona; y
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 15 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona; y
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.
- En una forma de realización se proporciona 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 20 En una forma de realización se proporciona 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.
- En una forma de realización se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.
- 25 En una forma de realización se proporciona 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- En una forma de realización se proporciona 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona.
- En una forma de realización se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona.
- 30 En una forma de realización se proporciona 1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- En una forma de realización se proporciona 1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.
- 35 En una forma de realización se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.

Compuestos y sales descritos en esta especificación pueden existir en formas solvatadas y formas no solvatadas. Por ejemplo, una forma solvatada puede ser una forma hidratada, tal como un hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato o una cantidad alternativa de estos. La invención abarca todas esas formas solvatadas y no solvatadas

de compuestos de fórmula (I), particularmente en la medida que muchas formas posean actividad inhibidora de cinasa ATM, tal como se mide, por ejemplo, usando los ensayos descritos aquí.

Los átomos de los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden existir en forma de sus isótopos. La invención abarca todos los compuestos de fórmula (I) donde un átomo se reemplaza por uno o más de sus isótopos (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) donde uno o más átomos de carbono es un isótopo de carbono ^{11}C o ^{13}C , o donde uno o más átomos de hidrógeno es un isótopo ^2H o ^3H , o donde uno o más átomos de flúor es un isótopo ^{18}F).

Los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden existir como una mezcla de tautómeros. Los "tautómeros" son isómeros estructurales que existen en equilibrio como resultado de la migración de un átomo de hidrógeno. La invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) particularmente la medida que dichos tautómeros posean actividad inhibidora de cinasa ATM.

Los compuestos y las sales descritos en esta especificación pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos asimétricos de carbono. La invención incluye cualquier forma ópticamente activa por racémica de un compuesto de fórmula (I) que posee actividad inhibidora de cinasa ATM, por ejemplo, tal como se mide usando los ensayos descritos aquí. La síntesis de formas ópticamente activas puede realizarse mediante técnicas estándar de la química orgánica y que son bien conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis usando materiales ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica.

Por lo tanto, en una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un isómero óptico individual que está en un exceso enantiomérico (%ee) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una forma de realización, el isómero óptico individual se presenta en un exceso enantiomérico (%ee) de $\geq 99\%$.

Los compuestos y las sales que se describen en esta especificación pueden ser cristalinos y pueden exhibir una o más formas cristalinas. La invención abarca cualquier forma cristalina o amorfa de un compuesto de fórmula (I), o una mezcla de dichas formas, que posee actividad inhibidora de cinasa ATM.

Se conoce generalmente que los materiales cristalinos pueden caracterizarse utilizando técnicas convencionales tales como difracción de rayos X por método de polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis térmico gravimétrico (TGA), espectroscopía infrarroja de reflectancia difusa por transformada de Fourier (DRIFT), espectroscopía del infrarrojo cercano (NIR), espectroscopia de resonancia magnética nuclear de soluciones o estados sólidos. El contenido de agua de tales materiales cristalinos puede determinarse mediante análisis Karl Fischer.

Las formas sólidas específicas descritas aquí proporcionan patrones XRPD sustancialmente iguales que los patrones XRPD que se muestran en las Figuras y tienen los distintos valores 2-theta tal como se muestra en las Tablas que se incluyen aquí. El experto en la técnica comprenderá que se puede obtener un patrón XRPD o difractograma que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de registro, tal como el equipo o máquina utilizada. De forma similar, se conoce generalmente que las intensidades de un patrón XRPD pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición o la preparación de muestras como resultado de la orientación preferida. Los expertos en la técnica de XRPD se darán cuenta además que la intensidad relativa de los picos también puede verse afectada, por ejemplo, por los granos de un tamaño superior a los 30 μm y las relaciones de aspecto no unitarias. El experto en la técnica comprende que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa en la cual la muestra se coloca en el difractómetro y también la calibración cero del difractómetro. La planitud de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto.

Como resultado de estas consideraciones, los datos de los patrones de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, Londres; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). Correspondientemente se debe comprender que las formas sólidas no están limitadas a los cristales que proporcionan patrones de XRPD que son idénticos a los patrones XRPD que se muestran en las figuras y cualquier cristal que proporcione patrones de XRPD sustancialmente iguales a los que se muestran en las Figuras están comprendidos dentro del alcance de la invención. Un experto en la técnica de XRPD es capaz de evaluar la identidad sustancial de los patrones de XRPD. Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un XRPD es de aproximadamente más o menos $0,2^\circ$ 2- theta y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta al momento de considerar el patrón de difracción de rayos X por método de polvo en las figuras y al momento de leer los datos contenidos en las Tablas que se incluyen aquí.

El compuesto del Ejemplo 1 exhibe propiedades cristalinas y se ha caracterizado una forma cristalina.

Por lo tanto, en una forma de realización se proporciona la forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.

En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tienen un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 2-theta = $3,9^\circ$.

En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos un pico específico a aproximadamente $2\text{-theta} = 11.6^\circ$.

- 5 En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 3.9$ y 11.6° .

En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con picos específicos a aproximadamente $2\text{-theta} = 3.9, 7.7, 10.7, 11.6, 15.4, 16.9, 17.4, 18.4, 21.3$ y 22.2° .

- 10 En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona que tiene un patrón de difracción de rayos X por método de polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X por método de polvo mostrado en la Figura 1.

- 15 En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 3.9^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta .

En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos un pico específico en $2\text{-theta} = 11.6^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta .

- 20 En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 3.9$ y 11.6° más o menos 0.2° 2-theta .

En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 3.9, 7.7, 10.7, 11.6, 15.4, 16.9, 17.4, 18.4, 21.3$ y 22.2° más o menos 0.2° 2-theta .

- 25 El análisis de DSC de la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona muestra una endoterma de fusión con un inicio de 212.3°C y un pico a 214.1°C (Figura 2).

Un experto en la técnica entiende que el valor o intervalo de valores observados en un termograma de DSC de un compuesto particular mostrará una variación entre lotes de diferentes purezas. Por lo tanto, mientras que para un compuesto el intervalo puede ser pequeño, para otros el intervalo puede ser muy grande. En términos generales, un error de medición de un ángulo de difracción en los eventos térmicos de DSC es aproximadamente de más o -5°C y tal grado de un error de medición debe tomarse en cuenta al considerar los datos de DSC incluidos aquí.

- 30

Por lo tanto, en una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona que tiene una endoterma de DSC con un inicio de fusión a aproximadamente 212.3°C y un pico a aproximadamente 214.1°C .

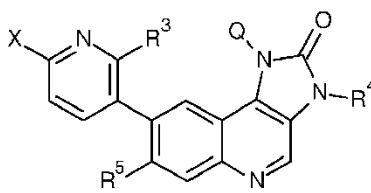
- 35 Por lo tanto, en una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona que tiene una endoterma de DSC con un inicio de fusión a 212.3°C más o menos 5°C y un pico a 214.1°C más o menos 5°C .

- 40 En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona que tiene una endoterma de DSC con un inicio de fusión a 212.3°C y un pico a 214.1°C .

En una forma de realización se proporciona una forma cristalina, Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona que tiene un termograma de DSC sustancialmente tal como se muestra en la Figura 2.

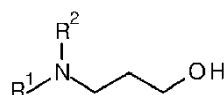
- 45 Cuando se afirma que una forma de realización se refiere a una forma cristalina, el grado de cristalinidad puede ser mayor de alrededor de 60%. En algunas formas de realización, el grado de cristalinidad es mayor de alrededor de 80%. En algunas formas de realización, el grado de cristalinidad es mayor de alrededor de 90%. En algunas formas de realización, el grado de cristalinidad es mayor de alrededor de 95%. En algunas formas de realización, el grado de cristalinidad es mayor de alrededor de 98%.

Compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal de este, donde Q, R³, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido en cualquiera de las formas de realización de aquí y X es un grupo de salida (por ejemplo, un átomo de halógeno o, de forma alternativa, un átomo de flúor) con un compuesto de fórmula (III):



(III)

5

o una sal de este, donde R¹ y R² son tal como se han definido en cualquiera de las formas de realización de aquí. La reacción se realiza de manera conveniente en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, DMA o THF) y en la presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio) a una temperatura adecuada (por ejemplo, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20-50°C).

- 10 Compuestos de fórmula (II), y sales de estos son, por lo tanto, útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y proporcionan otra forma de realización.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal de este, donde:

- 15 Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxilo o metoxi, o Q es un anillo de oxetanilo, tetrahydrofurano o oxanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metilo;

R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno o flúor; y

- 20 X es un grupo de salida. En una forma de realización X es un átomo de halógeno o un grupo triflato. En una forma de realización X es un átomo de flúor.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal de este, donde:

Q es ciclobutilo, 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxio-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo;

R³ es hidrógeno o flúor;

- 25 R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno o flúor; y

X es un grupo de salida. En una forma de realización X es un átomo de halógeno o un grupo triflato. En una forma de realización X es un átomo de flúor.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (II), o una sal de este, donde:

- 30 Q es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxio-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo;

R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno o flúor; y

5 X es un grupo de salida. En una forma de realización X es un átomo de halógeno o un grupo triflato. En una forma de realización X es un átomo de flúor.

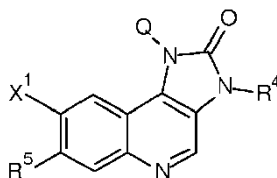
En una forma de realización se proporciona 8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, o una sal de este.

En una forma de realización se proporciona 8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal de este.

10 En cualquiera de las formas de realización donde se menciona un compuesto de fórmula (II) o una sal de este debe entenderse que dichas sales no necesitan ser sales farmacéuticamente aceptables. Una sal adecuada de un compuesto de fórmula (II) es, por ejemplo, una sal ácida de adición. Una sal ácida de adhesión de un compuesto de fórmula (II) puede formarse poniendo en contacto el compuesto con un ácido inorgánico u orgánico en condiciones conocidas por el experto. Una sal ácida de adición puede formarse, por ejemplo, usando un ácido inorgánico
15 seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal ácida de adición también puede formarse usando un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido para-tolueno sulfónico.

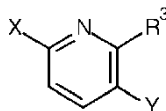
20 Por lo tanto, en una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal de este, donde las sales una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido para-tolueno sulfónico.

25 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

30 Donde Q, R⁴ y R⁵ son tal como se han definido en cualquiera de las formas de realización de aquí y X¹ es un grupo de salida (por ejemplo, un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato o, de modo alternativo, un átomo de bromo) con un compuesto de fórmula (V):



(V)

o una sal de este, donde R³ y X son tal como se han definido en cualquiera de las formas de realización de aquí y Y es un ácido borónico, éster borónico o un grupo de trifluoroborato de potasio (por ejemplo, ácido borónico, éster de pinacólico y ácido borónico, o trifluoroborato de potasio). La reacción puede realizarse en condiciones estándar bien
35 conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, en presencia de una fuente de paladio (por ejemplo, tetrakis trifenilfosfina paladio o acetato de paladio (II)), opcionalmente un ligando de fosfina (por ejemplo, Xantfos o S-fos), y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio o trietilamina).

Compuestos de fórmula (IV) son útiles, por lo tanto, como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y proporcionan otra forma de realización.

40 En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (IV), o una sal de este, donde:

Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxilo o metoxi, o Q es un anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo o oxanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

5 R⁵ es hidrógeno o flúor; y

X¹ es un grupo de salida. En una forma de realización X¹ es un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato. En una forma de realización X¹ es un átomo de bromo.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (IV), o una sal de este, donde:

10 Q es ciclobutilo, 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxio-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno o flúor; y

X¹ es un grupo de salida. En una forma de realización X¹ es un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato. En una forma de realización X¹ es un átomo de bromo.

15 En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (IV), o una sal de este, donde:

Q es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxio-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno o flúor; y

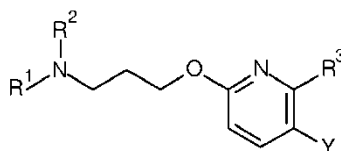
20 X¹ es un grupo de salida. En una forma de realización X¹ es un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato. En una forma de realización X¹ es un átomo de bromo.

En una forma de realización se proporciona 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.

En una forma de realización se proporciona 8-bromo-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

25 Pueden prepararse compuestos de fórmula (IV) mediante procedimientos similares a aquellos mostrados en la sección de ejemplos.

También pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IV) tal como se ha descrito antes con un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

30 Donde R¹, R² y R³ son tal como se han definido en cualquiera de las formas de realización de aquí e Y es un ácido borónico, un éster borónico o un grupo de trifluoroborato de potasio (por ejemplo, ácido borónico, éster de pinacol de ácido borónico, o trifluoroborato de potasio). La reacción puede realizarse en condiciones estándar bien conocidas por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, en presencia de una fuente de paladio (por ejemplo, tetrakis trifenilfosfina paladio o acetato de paladio (II)), opcionalmente un ligando de fosfina (por ejemplo, Xantfos o S-fos), y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio o trietilamina).

35 Puede prepararse compuestos de fórmula (VI) mediante procedimientos similares a aquellos mostrados en la sección de ejemplos.

Como resultado de su actividad inhibidora de la cinasa ATM, se espera que los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos sean útiles en terapia, por ejemplo, el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas al menos en parte por cinasa ATM, incluyendo cáncer.

5 Donde se menciona "cáncer", esto incluye cáncer no metastásico y también cáncer metastásico, de manera que el tratamiento de cáncer incluye tratamiento tanto de tumores primarios, como también de metástasis tumorales.

10 "Actividad inhibidora de cinasa ATM" se refiere a una disminución en la actividad de la cinasa ATM como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este, en relación con la actividad de cinasa ATM en ausencia del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Tal disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de este con cinasa ATM, o debido a la interacción del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este con otro o más factores que a su vez afectan la actividad de cinasa ATM. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este puede disminuir cinasa ATM enlazándose directamente a la cinasa ATM, causando (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad de ATM activity, o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de cinasa ATM presente en la célula o en el organismo.

15 Se pretende que el término "terapia" tenga su significado normal de tratar una enfermedad para aliviar enteramente o parcialmente uno, alguno o todos sus síntomas, o para corregir o compensar la patología subyacente. El término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas hacia lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse de una manera correspondiente.

20 El término "profilaxis" pretende tener su significado normal e incluye profilaxis primaria para impedir el desarrollo de la enfermedad y profilaxis secundaria en cuyo caso la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente se protege temporalmente o permanentemente contra la exacerbación o el empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

25 El término "tratamiento" se usa como sinónimo de "terapia". De modo similar, el término "tratar" puede considerarse "aplicar terapia", donde "terapia" es tal como se ha definido aquí.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en terapia.

En una forma de realización se proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento.

30 En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por la cinasa ATM. En una forma de realización, dicha enfermedad mediada por la cinasa ATM es cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, 35 cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal.

40 En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Huntingdon.

45 En una forma de realización se proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la cinasa ATM. En una forma de realización, tal enfermedad mediada por la cinasa ATM es cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que 50 consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal.

En una forma de realización se proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

55 En una forma de realización se proporciona un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad en la cual la inhibición de la cinasa ATM es benéfica para un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento, que

comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una forma de realización, dicha enfermedad es cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula (1) tal como se describe en cualquiera de las formas de realización de la presente que es eficaz para proporcionar una "terapia" en un sujeto o para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz puede causar cualquiera de los cambios observables o medibles en un sujeto tal como se describe en la definición de "terapia", "tratamiento" y "profilaxis" anteriores. Por ejemplo, la cantidad eficaz puede reducir el número de células cancerosas o tumorales, reducir el tamaño general del tumor; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en los órganos periféricos incluyendo, por ejemplo, el tejido blando o los huesos; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento de los tumores; aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; reducir la morbilidad y mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de dichos efectos. Una cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la cinasa ATM. Para la terapia del cáncer, la eficacia in vivo puede, por ejemplo, medirse evaluando la duración de la supervivencia, el tiempo de la evolución de la enfermedad (TTP), las velocidades de respuesta (RR), la duración de la respuesta y/o la calidad de vida. Tal como reconocerán los expertos en la técnica, las cantidades eficaces pueden variar dependiendo de la vía de administración, el uso de excipientes y el co-uso con otros agentes. Por ejemplo, cuando se utiliza una terapia de combinación, la cantidad del compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable descritos en esta especificación y la cantidad de los otros agentes farmacéuticamente activos son, cuando se las combina, conjuntamente eficaces para tratar un trastorno dirigido en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas se encuentran en una "cantidad terapéuticamente eficaz" si son, cuando se las combina, suficientes para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de ATM, tal como se describió anteriormente. Típicamente, tales cantidades pueden ser determinadas por un experto en la técnica, por ejemplo, comenzando con el intervalo de dosificación descrito en esta especificación para el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un(os) intervalo(s) de dosificación aprobado(s) o publicado(s) de otra manera del (los) otro(s) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s).

Los "animales de sangre caliente" incluyen, por ejemplo, a los seres humanos.

En una forma de realización se proporciona un procedimiento para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal.

En cualquier forma de realización donde se menciona cáncer en sentido general, dicho cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico. Dicho cáncer también puede seleccionarse del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón.

En cualquier forma de realización donde se menciona cáncer en un sentido general, puede aplicar la siguiente forma de realización:

En una forma de realización el cáncer es cáncer colorrectal.

En una forma de realización el cáncer es glioblastoma.

En una forma de realización el cáncer es cáncer gástrico.

En una forma de realización el cáncer es cáncer del esófago.

En una forma de realización el cáncer es cáncer de ovario.

En una forma de realización el cáncer es cáncer endometrial.

En una forma de realización el cáncer es cáncer cervical.

En una forma de realización el cáncer es linfoma difuso de células B grandes.

En una forma de realización el cáncer es leucemia linfocítica crónica.

5 En una forma de realización el cáncer es leucemia mieloide aguda.

En una forma de realización el cáncer carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

En una forma de realización el cáncer es cáncer de mama. En una forma de realización el cáncer es cáncer de mama triple negativo.

10 "Cáncer de mama triple negativo" es cualquier cáncer de mama que no expresa los genes para el receptor de estrógeno, receptor de progesterona y Her2/neu.

En una forma de realización el cáncer es carcinoma hepatocelular.

En una forma de realización el cáncer es cáncer de pulmón. En una forma de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón microcítico. En una forma de realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico.

15 En una forma de realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una forma de realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una forma de realización la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis de cerebro. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

20 La "metástasis leptomeníngea" ocurre cuando el cáncer se esparce a las meninges, las capas de tejido que cubren el cerebro y la médula espinal. La metástasis puede esparcirse a las meninges a través de la sangre o puede viajar desde la metástasis del cerebro transportada por el fluido cerebrospinal (CSF) que fluye en a través de las meninges. En una forma de realización, el cáncer es cáncer no metastásico. El tratamiento anticanceroso descrito en esta especificación puede ser útil como una sola terapia o puede incluir, además de la administración del compuesto de fórmula (I), cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia; o una combinación de tales terapias adicionales. Tal cirugía, radioterapia o quimioterapia convencionales pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado del tratamiento con el compuesto de fórmula (I).

25 La radioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de terapia:

i. Terapia de radiación externa usando radiación electromagnética y terapia de radiación intraoperativa usando una radiación electromagnética;

30 ii. Terapia de radiación interna o braquiterapia; incluyendo terapia de radiación intersticial o terapia de radiación intraluminal; o

iii. Terapia de radiación sistémica que incluye, pero no se limita a yodo 131 y estroncio 89.

35 Por lo tanto, en una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y radioterapia, para usar en el tratamiento de cáncer. En una forma de realización el cáncer es glioblastoma. En una forma de realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una forma de realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis de cerebro. En una forma de realización la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

40 En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con radioterapia. En una forma de realización el cáncer es glioblastoma. En una forma de realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una forma de realización el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis de cerebro. En una forma de realización la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

45 En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y radioterapia, para usar en el tratamiento simultáneo, separado o secuencial de cáncer. En una forma de realización el cáncer se selecciona de glioblastoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer cervical y cáncer endometrial. En una forma de realización, el cáncer es glioblastoma. En una forma de realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una forma de realización, el cáncer metastásico

50

comprende metástasis del sistema nervioso central. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis de cerebro. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

5 En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado simultáneamente, por separado o secuencialmente con radioterapia. En una forma de realización, el cáncer se selecciona de glioblastoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer cervical y cáncer endometrial. En una forma de realización, el cáncer es glioblastoma. En 10 una forma de realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una forma de realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una forma de realización la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis de cerebro. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

15 En una forma de realización se proporciona un procedimiento de tratar cáncer en un animal de sangre caliente que necesita tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este y radioterapia, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y la radioterapia son conjuntamente eficaces en la producción de un efecto anticanceroso. En una forma de realización, el cáncer se selecciona de glioblastoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, 20 cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer cervical y cáncer endometrial. En una forma de realización, el cáncer es glioblastoma. En una forma de realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una forma de realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis de cerebro. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

25 En una forma de realización se proporciona un procedimiento de tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente que necesita tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este y simultáneamente, por separado o secuencialmente administrar radioterapia, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y la radioterapia son conjuntamente eficaces en la producción de un efecto anticanceroso. En una forma de realización, el cáncer es 30 glioblastoma. En una forma de realización, el cáncer es cáncer metastásico. En una forma de realización, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis de cerebro. En una forma de realización, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

35 En cualquier forma de realización, la radioterapia se selecciona del grupo que consiste en una o más de las categorías de radioterapia listadas en los puntos (i) - (iii) anteriores.

La quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de sustancia antitumoral:

40 i. Agentes antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tales como agentes alquilantes del ADN (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas de nitrógeno tales como ifosfamida, bendamustina, melfalán, clorambucil, busulfán, temozolamida y nitrosoureas tal como carmustina); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, pirarubicina, daunomicina, valrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, amrubicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la polonina); 45 e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y camptotecina); inhibidores de mecanismos de reparación de ADN tales como cinasa CHK; inhibidores de proteína cinasa dependientes de ADN; inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (inhibidores de PARP, incluyendo olaparib); e inhibidores de Hsp90 tales como tanespimicina y retaspimicina, inhibidores de cinasa ATR (tal como AZD6738); e inhibidores de cinasa WEE1 (tal como AZD1775/MK-1775);

50 ii. Agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, el anticuerpo de factor de crecimiento de células endoteliales anti-vasculares bevacizumab y por ejemplo, un inhibidor de la tirosina cinasa de receptor VEGF tales como vandetanib (ZD6474), sorafenib, vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y cediranib (AZD2171); compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354; y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función 55 de integrin $\alpha v \beta 3$ y angiostatina), o inhibidores de angiopoyetinas y sus receptores (Tie-1 y Tie-2), inhibidores de PLGF, inhibidores de ligandos del tipo delta (DLL-4);

- iii. Los enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo enfoques ex vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos; enfoques para disminuir la anergia de células T o la función reguladora de células T; enfoques que mejoran la respuesta de las células T ante tumores, tales como anticuerpos de bloqueo a CTLA4 (por ejemplo, ipilimumab y tremelimumab), B7H1, PD-1 (por ejemplo BMS-936558 o AMP-514), PD-L 1 (por ejemplo, MED14736) y anticuerpos antagonistas a CD137; enfoques que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina; enfoques que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina; enfoques que utilizan anticuerpos a antígenos asociados con tumores, y anticuerpos que agotan tipos de células diana (por ejemplo, anticuerpos anti-CD20 no conjugados tales como Rituximab, anticuerpos anti-CD20 radiomarcados Bexxar y Zevalin, y anticuerpo anti-CD54 Campat); enfoques que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos; enfoques que potencian la función de las células asesinas, naturales; y enfoques que utilizan conjugados de toxinas y anticuerpos (por ejemplo anticuerpo anti-CD33 Milotarg); inmunotoxinas tales como moxetumumab pasudotox; agonistas del receptor 7 de tipo Toll o receptor 9 de tipo Toll;
- iv. Potenciadores de la eficacia, tales como leucovorina.
- Por lo tanto, en una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para usar en el tratamiento de cáncer. En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este es administrado en combinación con una sustancia antitumoral adicional. En una forma de realización, hay una sustancia antitumoral adicional. En una forma de realización, hay dos sustancias antitumorales adicionales. En una forma de realización, hay tres o más sustancias antitumorales adicionales.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional para usar en el tratamiento simultáneo, separado o secuencial de cáncer. En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado simultáneamente, por separado o secuencialmente con una sustancia antitumoral adicional.
- En una forma de realización se proporciona un procedimiento de tratar cáncer en un animal de sangre caliente que necesita tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos una sustancia antitumoral adicional, donde las cantidades del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y la sustancia antitumoral adicional son conjuntamente eficaces en la producción de un efecto anticanceroso.
- En una forma de realización se proporciona un procedimiento de treating cáncer en un animal de sangre caliente que necesita tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y simultáneamente, por separado o secuencialmente administrar al menos una sustancia antitumoral adicional a dicho animal de sangre caliente, donde las cantidades del compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este, y la sustancia antitumoral adicional son conjuntamente eficaces en la producción de un efecto anticanceroso.
- En cualquier forma de realización, la sustancia antitumoral adicional se selecciona del grupo que consiste en una o más sustancias antitumorales que se listan en los puntos (i) - (iv) anteriores.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente anti-neoplásico para usar en el tratamiento de cáncer. En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con al menos un agente anti-neoplásico. En una forma de realización el agente anti-neoplásico se selecciona del listado de agentes antineoplásicos en el punto (i) anterior.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente anti-neoplásico para usar en el tratamiento simultáneo, separado o secuencial de cáncer. En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado simultáneamente, por separado o secuencialmente con al menos un agente anti-neoplásico. En una forma de realización el agente antineoplásico se selecciona del listado de agentes antineoplásicos en el punto (i) anterior.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatin, valrubicin, idarubicin, doxorubicin, pirarubicin, Irinotecán, topotecan, amrubicin, epirubicin, etoposide, mitomycin, bendamustine, chlorambucil, ciclofosphamide, ifosfamide, carmustine, melphalan, bleomycin, olaparib, MEDI4736, AZD1775 y AZD6738, para usar en el tratamiento de cáncer.

- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, doxorubicina, pirarrubicina, irinotecán, topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina, olaparib, AZD1775 y AZD6738, para usar en el tratamiento de cáncer.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, irinotecán, topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina, olaparib, MEDI4736, AZD1775 y AZD6738.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina y olaparib para usar en el tratamiento de cáncer.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina y olaparib.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán y bleomicina, para usar en el tratamiento de cáncer.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán y bleomicina.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en doxorubicina, pirarrubicina, amrubicina y epirubicina. En una forma de realización el cáncer es leucemia mieloide aguda. En una forma de realización el cáncer es cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo). En una forma de realización el cáncer es carcinoma hepatocelular.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e irinotecán, para usar en el tratamiento de cáncer. En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con irinotecán. En una forma de realización el cáncer es cáncer colorrectal.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y FOLFIRI, para usar en el tratamiento de cáncer. En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con FOLFIRI. En una forma de realización el cáncer es cáncer colorrectal.
- FOLFIRI es un régimen de dosificación que incluye una combinación de leucovorina, 5-fluorouracilo e irinotecán.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con olaparib. En una forma de realización el cáncer es cáncer gástrico.
- En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con topotecan. En una forma de realización el cáncer es cáncer de pulmón microcítico. En una forma de realización se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es administrado en combinación con inmunoterapia. En una forma de realización la inmunoterapia es una o más de los agentes listados en el punto (iii) anterior. En una forma de realización la inmunoterapia es un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo, MEDI4736).

En una forma de realización se proporciona una composición farmacéutica comprising un compuesto de fórmula (I) y al menos una sustancia antitumoral adicional. En una forma de realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización la sustancia anti-tumoral es un agente anti-neoplásico.

- 5 En una forma de realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos una sustancia antitumoral adicional, para usar en el tratamiento de cáncer. En una forma de realización la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización la sustancia anti-tumoral es un agente anti-neoplásico.

De acuerdo con otra forma de realización se proporciona un kit que comprende:

- 10 a) Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) Otra sustancia anti-tumoral adicional en otra forma de dosificación unitaria;
- c) medios de contenedor para contener dicha primera forma y dicha otra forma de dosificación unitarias; y opcionalmente
- 15 d) instrucciones para uso. En una forma de realización, la sustancia anti-tumoral comprende un agente anti-neoplásico.

En cualquier forma de realización donde se menciona un agente anti-neoplásico, el agente anti-neoplásico es uno o más de los agentes listados en el punto (i) anterior.

Los compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden administrarse como composiciones farmacéuticas, que comprende uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 20 Por lo tanto, en una forma de realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 Las composiciones pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular) o como un supositorio para dosificación rectal. Las composiciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o conservantes.
- 30

- 35 En una forma de realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

- 40 En una forma de realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. En una forma de realización, dicho cáncer es cáncer colorrectal.

- 45 El compuesto de fórmula (I) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 2.5-5000 mg/m² de área corporal del animal, o aproximadamente 0.05-100 mg/kg, y esto proporciona normalmente una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula usualmente contendrá, por ejemplo, 0.1-250 mg de ingrediente activo. La dosis diaria variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la ruta particular de administración, otras terapias cualesquiera que se están administrando, y la severidad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, el profesional que esté tratando
- 50 cualquier paciente en particular puede determinar la dosificación óptima.

EJEMPLOS

Las diversas formas de realización se ilustran por medio de los siguientes ejemplos. La invención no debe interpretarse como limitada a los ejemplos. Durante la preparación de los ejemplos, en términos generales:

- i. Las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en el intervalo de aproximadamente 17°C a 30°C y en condiciones atmosféricas, a menos que se indique lo contrario;
- 5 ii. Las evacuaciones se llevaron a cabo mediante evaporación giratoria o utilizando equipo Genevac al vacío y los procedimientos de puesta a punto se llevaron a cabo después de retirar sólidos residuales mediante filtración;
- iii. Las purificaciones mediante cromatografía instantánea fueron realizadas en un Armen Glider Flash : Spot II Ultimate automático (Armen Instrument, Saint-Ave, France) o en Presearch combiflash Companions automáticos usando cartuchos de sílice pre empacados Si60 de fase normal Merck (granulometría: 15-40 o 40-63 µm) obtenidos de Merck, Darmstad, Alemania, cartuchos de sílice Silicycle o cartuchos de sílice Gracerosolv;
- 10 iv. La cromatografía preparativa fue realizada en un instrumento Waters (600/2700 o 2525) equipado con un espectrómetro de masas ZMD o ZQ ESCi y una columna de fase inversa Waters X-Terra o Waters X-Bridge o Waters SunFire (C-18, sílice de 5 micras, diámetro de 19 mm o 50 mm, longitud de 100 mm, velocidad de flujo de 40mL / minuto) usando mezclas polares de agua en disminución (que contienen 1% de amoníaco) y acetonitrilo o mezclas polares de agua en disminución (que contienen 0.1% de ácido fórmico) y acetonitrilo en calidad de eluyentes. Ejemplos 2, 6-8, 13, 16, 18, 19-22, 27, 29, 34, 39, 59, 60, 70 y 71 fueron aislados directamente de soluciones de HPLC preparativa que contienen ácido fórmico. Por lo tanto, el material aislado comprende una cantidad determinada de ácido fórmico;
- 15 v. Los rendimientos, donde se encuentren presentes, no son necesariamente los máximos obtenibles;
- vi. Las estructuras de los productos finales de fórmula (I) fueron confirmadas mediante resonancia magnética nuclear (RMN), con los valores de desplazamiento químico de RMN medidos en la escala delta. Los espectros de la resonancia magnética pro tónica fueron determinados usando un instrumento Bruker Advance 700 (700MHz), Bruker Avance 500 (500 MHz), Bruker 400 (400 MHz) o Bruker 300 (300 MHz); RMN ¹⁹F fueron determinados a 282 MHz o 376 MHz; RMN ¹³C fueron determinados a 75 MHz o 100 MHz; las mediciones fueron hechas a alrededor de 20 - 30°C, a menos que se especifique algo diferente; se han usado las siguientes abreviaturas: s = singlete; d = doblete; t = triplete; q = cuartete; p = pentete/quintete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; ddd = doblete de doblete de doblete; dt = doblete de tripletes; td = triplete de dobletes; qd = quartete de dobletes; bs = señal amplia;
- 20 vii. Los productos finales de fórmula (I) también se caracterizaron por espectroscopía de masa luego de cromatografía líquida (LCMS); la LCMS se realizó usando un Waters Alliance HT (2790 & 2795) equipado con un espectrómetro de masa Waters ZQ ESCi o ZMD ESCi y una columna X Bridge 5 µm C-18 (2.1 x 50mm) a una velocidad de flujo de 2.4 mL/min, usando un sistema de solvente de 95% A + 5% C a 95% B + 5% C durante 4 minutos, donde A = agua, B = metanol, C = 1:1 metanol:agua (con 0.2% de carbonato de amonio); o usando un Shimadzu UFLC o UHPLC acoplado con un detector DAD, detector ELSD y espectrómetro de masa 2020 EV (o equivalente) equipado con una columna Phenomenex Gemini-NX C18 3.0x50mm, 3.0 µm o equivalente (condiciones básicas) o una columna Shim pack XR - ODS 3.0 x 50mm, 2.2 µm o columna Waters BEH C18 2,1 x 50mm, 1.7 µm o equivalente usando un sistema de solvente de 95% D + 5% E a 95% E + 5% D durante 4 minutos, donde D = agua (con 0.05% TFA), E = Acetonitrilo (con 0.05% TFA) (condiciones ácidas) o un sistema de solvente de 90% F + 10% G a 95% G + 5% F durante 4 minutos, donde F = agua (que contiene 6,5 mM de carbonato de amonio hidrogenado y ajustado a pH 10 mediante la adición de amoníaco), G = Acetonitrilo (condiciones básicas);
- 30 viii. En términos generales, los intermedios no fueron caracterizados completamente y la pureza fue evaluada mediante cromatografía de capa delgada, espectral de masas, HPLC y/o análisis de RMN;
- ix. Los espectros de difracción de rayos X por método de polvo se determinaron (usando un Instrumento Analítico Bruker D4) colocando una muestra del material cristalino en un soporte de obleas de cristales simples de silicio (SSC) Bruker y esparciendo la muestra en una capa fina con la asistencia de un portaobjetos de microscopio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas de conteo) y se irradió con rayos X generados mediante un tubo de enfoque de cobre largo-fino operado a 40kV y 40mA con una longitud de onda de 1.5418 angstroms. La fuente de rayos X colimados se pasó a través de un conjunto de hendidura de divergencia variable automático a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una hendidura antidispersión de 5.89 mm y una hendidura detectora de 9.55 mm. La muestra se expuso durante 0.03 segundos por incremento de 0.00570° 2-theta (modo de barrido continuo) durante el intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en modo theta-theta. El tiempo de ejecución fue de 3 minutos y 36 segundos. El instrumento se equipó con un detector sensible a la posición (Lynxeye). El control y captura de datos se realizó mediante una Estación de Trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 operando con software Diffrac+;
- 45
- 50

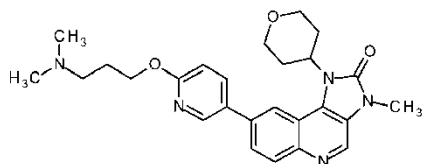
x. La calorimetría de barrido diferencial se realizó en un TA Instruments Q1000 DSe. Típicamente, menos de 5mg de material contenido en una olla de aluminio estándar adaptada con una tapa se calentó por encima del intervalo de temperatura de 25°C a 300°C a una velocidad de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se utilizó un gas de purga utilizando nitrógeno a una velocidad de flujo de 50ml por minuto.

xi. Han sido usadas las siguientes abreviaturas: h = hora(s); t.a. = Temperatura ambiente (~17-30°C); conc. = concentrado; FCC = cromatografía de columna instantánea usando sílice; DCM = diclorometano; DIPEA = diisopropiletilamina; DMA = *N,N*-dimetilacetamida; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; Et₂O = éter dietílico; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; K₂CO₃ = carbonato de potasio; MeOH = metanol; MeCN = acetonitrilo; MTBE = éter de metil-ter-butilo; MgSO₄ = sulfato de magnesio anhidro; Na₂SO₄ = sulfato de sodio anhidro; THF = tetrahidrofurano; sat. = solución acuosa saturada; y

xii. Los nombres IUPAC fueron generados usando 'SmiToSd', un programa registrado, construido en torno al kit de herramientas OpenEye Lexichem (<http://www.eyesopen.com/lexichem-tk>), o Canvas, un programa registrado diferente. Fue usado 'SmiToSd' para nombrar los Ejemplos 1 a 22 y 25 a 42, y Canvas fue usado para nombrar los Ejemplos 23, 24 y 43 a 71. 'SmiToSd' no reconoce automáticamente la estereoquímica del grupo ciclobut-1-ilo 3-sustituido presente en algunos de los ejemplos, de modo que los nombres de estos ejemplos fueron editados manualmente para incluir la estereoquímica correcta de ciclobutilo. Además, tal como se enuncia la introducción, los compuestos comprenden un núcleo de imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona. Sin embargo, en algunos ejemplos, el nombre IUPAC describe el núcleo como una imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona. Los núcleos de imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona y imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona son, no obstante, los mismos, con la convención de nombre ligeramente diferente debido a los grupos periféricos.

Ejemplo 1

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona



Hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) (21.14 g, 528.56 mmol) fue adicionado por porciones a 3-(dimetilamino)propan-1-ol (27.3g, 264.27mmol) en DMF (500mL) a 10°C durante un período de 20 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante fue agitada a t.a. por 1 h. 8-(6-Fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona (50.0g, 132.14mmol) fue adicionada por porciones a la mezcla de reacción a 10°C durante un período de 20 minutos bajo nitrógeno. La mezcla resultante fue agitada a t.a. por 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y el precipitado recogido por filtración, lavado con agua (300mL) y secado al vacío. El sólido seco fue triturado con EtOAc (2 L) y filtrado. El producto crudo fue purificado mediante cristalización a partir de MeCN para proporcionar el producto deseado (50.0g, 82%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,90-2,04 (4H, m), 2,29 (6H, s), 2,49 (2H, t), 2,93-3,07 (2H, m), 3,56-3,67 (5H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 4,43 (2H, t), 5,10 (1H, t), 6,89 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,71 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 462,3.

El material del título (49.5g, 107.25mmol) fue suspendido en MeCN (300mL) para proporcionar una solución espesa de agitación libre. Esta solución se dejó agitar a t.a. durante la noche proporcionando una solución menos espesa. El material fue filtrado, lavado con MeCN (200mL) frío (0°C) y secado por una noche *al vacío* a 30°C para proporcionar el material del título en forma cristalina A (48g, 97%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,81 - 1,99 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,73 (2H, cd), 3,51 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,07 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,14 (1H, ddd), 6,94 - 7,01 (1H, m), 7,95 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 8,43 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,89 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 462,6.

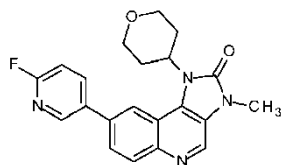
El filtrado de suspensión y los lavados fueron combinados y evaporados para recuperar material de título adicional (580mg, 1.172%) en forma de un sólido de color crema pálido. El material obtenido mediante el procedimiento anterior fue determinado como la forma cristalina A y fue analizado mediante XRPD para proporcionar un difractograma de rayos X con los siguientes picos característicos.

Tabla 1: Picos de difracción característicos de rayos X por método de polvo para la forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona

Ángulo 2-Theta (2θ)	Intensidad (%)
3,9	100
11,6	78
21,3	32
22,2	28
10,7	25
7,7	21
15,4	20
16,9	18
17,4	15
18,4	14

8-(6-Fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona puede prepararse según el siguiente procedimiento.

Intermedio A1: 8-(6-Fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona



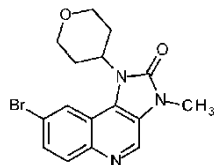
5

Tetracloruro disódico de monopaladio (IV) (0.975g, 3.31mmol) fue adicionado a 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (60.0g, 165.64mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (25.7g, 182.21mmol), K₂CO₃ (68.7g, 496.93mmol) y ácido 3-(di-*tert*-butilfosfino)propano-1-sulfónico (0.445g, 1.66mmol) en 1,4-dioxano (400mL) y agua (100mL) a t.a. bajo aire. La mezcla resultante fue agitada a 80°C por 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y el precipitado recogido por filtración, lavado con agua (200mL) y secado al vacío. El sólido resultante fue disuelto con DCM (18 L) y la mezcla fue filtrada a través de Celite para retirar residuos de paladio. El disolvente fue retirado a presión reducida para proporcionar el material deseado (60.0g, 96%) en forma de un sólido blanco, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,85-2,01 (2H, m), 2,86-3,02 (2H, m), 3,57-3,68 (5H, m), 4,16-4,31 (2H, m), 5,11 (1H, t), 6,98-7,19 (1H, m), 7,83 (1H, dd), 8,16 (1H, td), 8,30 (1H, dd), 8,50 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,77 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379,2.

10

15

Intermedio A2: 8-Bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona



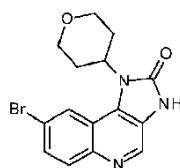
Una solución de hidróxido de sodio (10.34g, 258.48mmol) en agua (900mL) fue adicionada a una mezcla agitada de 8-bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (60.0g, 172.32mmol), yodometano (48.9g, 344.63mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (5.55g, 17.23mmol) en DCM (1500mL) a t.a. bajo aire. La mezcla resultante fue agitada por 16 h luego el DCM fue retirado a presión reducida. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua (200mL) y secado al vacío para proporcionar el material deseado (58.0g, 93%) en forma de un sólido marrón, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,81-1,98 (2H, m), 2,82-3,00 (2H,

20

m), 3,60 (3H, s), 3,63 (2H, td), 4,05-4,35 (2H, m), 4,93 (1H, t), 7,69 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 8,36 (1H, s), 8,71 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 364.

A una escala más grande, 8-bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (1300 g, 3.73 mol) fue cargada al recipiente junto con bromuro de tetrabutilamonio (130 g, 0.40 mol) y 2-MeTHF (20.8 L). Una solución de NaOH (240 g, 6.00 mol) en agua (20.8 L) fue luego adicionada durante 5 minutos con una exoterma observada de 18-24°C. La mezcla bifásica fue calentada a 42-48°C antes de la adición de yoduro de metilo (465 mL, 7.47 mol) en forma de una solución en 2-MeTHF (930 mL). La reacción fue agitada a 45°C por 17 h momento en el cual el análisis de HPLC mostró 2.9% de material inicial y 97.1% de producto. La mezcla de reacción fue combinada con la de otros lotes de gran escala para concentración al vacío. La suspensión acuosa resultante fue devuelta luego al recipiente y fue suspendida durante 1 h con el material del producto obtenido de los lotes de desarrollo combinados a este momento. Luego el producto fue aislado por filtración, lavando con agua (2 x 12 L) antes de secarse en horno al vacío a 40°C. En total fueron aislados 3479 g de 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona. Los datos analíticos fueron consistentes con los obtenidos de lotes previos.

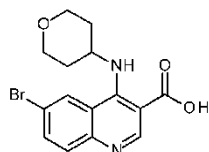
Intermedio A3: 8-Bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Trietilamina (143mL, 1025.07mmol) fue adicionada a ácido 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxílico (120g, 341.69mmol) en DMF (600mL) a t.a. bajo aire. La mezcla resultante fue agitada por 30 minutos luego fue adicionado fosforazidato de difenilo (113g, 410.03mmol). La mezcla resultante fue agitada por 30 minutos a t.a. luego a 60°C por 2 h. El disolvente fue retirado a presión reducida y la mezcla de reacción diluida con agua. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua (250mL) y secado al vacío para proporcionar el material deseado (120g, 101%) en forma de un sólido marrón, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,72-1,95 (2H, m), 2,59-2,80 (2H, m), 3,58 (2H, td), 3,98-4,11 (2H, m), 4,75-5,04 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,71 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 348.

A una escala más grande, ácido 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxílico (2011 g, (2005 g active), 5.71 mol) fue adicionado al recipiente con DMF (18.2 L). Trietilamina (4.7 L, 33.72 mol) fue adicionada con una endoterma observada de 21-18°C. Fosforazidato de difenilo (1600 mL, 7.42 mol) fue adicionado durante 10 minutos con una exoterma observada de 21°C a 23°C durante la adición. La exoterma continuo y el lote alcanzó 55 °C después de 1 h (la camisa fue mantenida a 30°C) con evolución de gas. La reacción inicialmente se metió en la solución con un precipitado que se formó luego después de ~30 minutos. Una vez la temperatura se hubo estabilizado, el lote fue analizado mediante HPLC que mostró consumo de material inicial y 99% de producto. El lote fue calentado a 60 °C durante una hora y HPLC indicó nuevamente consumo de material inicial y 98% de producto. El lote fue concentrado al vacío a un volumen mínimo (~3 volúmenes) y el residuo fue adicionado a agua (17 L) enjuagando con otra porción de agua (10 L). La mezcla fue suspendida por 1 h y filtrada, lavando con agua (2x 17 L). El sólido fue devuelto luego al recipiente y suspendido en solución sat. de NaHCO₃ (10 L) y MeOH (495 mL) por 1 h. El sólido fue recogido por filtración, lavando con agua (2x 3.5 L) y luego secado en un horno *al vacío* a 40°C por 116 h para obtener 2023 g de material deseado. Los datos analíticos fueron consistentes con los obtenidos de lotes previos.

Intermedio A4: ácido 6-Bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxílico

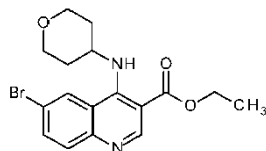


Una solución de hidróxido de sodio (79g, 1977.60mmol) en agua (1500mL) fue adicionada a una mezcla agitada de 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxilato de etilo (150g, 395.52mmol) en MeOH (1500mL) a t.a. bajo aire. La mezcla resultante fue agitada a 70°C por 2 h, luego el disolvente fue retirado a presión reducida. La mezcla de reacción fue ajustada a pH=3 con ácido clorhídrico de 2M. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua (500mL) y secado al vacío para proporcionar el material deseado (120g, 86%) en forma de un sólido blanco, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,75-1,82 (2H, m), 2,05-2,09 (2H, m), 3,85-3,94 (5H, m), 7,95 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,65 (1H, s), 9,01 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 351,1.

A una escala más grande, 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxilato de etilo (1925 g, 5.08 mol) fue cargado al recipiente con EtOH (12.5 L). NaOH de 2M (12.5 L, 25.03 mol) fue adicionado luego con una exoterma de 22-35°C al cabo de 20 minutos de adición. El lote fue calentado a 70-80°C por 17 h, momento en el cual HPLC indicó 98.3% de producto y <1% de material inicial. El lote fue concentrado al vacío para retirar EtOH y devuelto al recipiente. Una

solución de HCl de 2M (13 L) fue adicionada luego hasta que fue obtenido un pH 5-6 manteniendo una temperatura de lote por debajo de 50°C. Una exoterma de 20-32°C fue observada al cabo de adición de 40 minutos. Se formó un precipitado que fue suspendido a 20-25°C por 1.5 h antes de filtración, lavando con agua hasta un pH neutro (3x 7 L). El sólido recogido fue secado al vacío a 70°C para proporcionar 1794 g de material deseado. Los datos analíticos fueron consistentes con el obtenido de lotes previos.

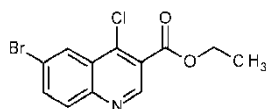
Intermedio A5: 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxilato de etilo



DIPEA (139mL, 794.75mmol) fue adicionada a 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo (100g, 317.90mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (35.4g, 349.69mmol) en DMA (1000mL) a t.a. bajo aire. La mezcla resultante fue agitada a 60°C por 16 h luego el disolvente fue retirado a presión reducida. La mezcla fue destilada de modo azeotrópico dos veces con tolueno para proporcionar el material deseado (150g, 124%) en forma de un sólido marrón, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (3H, t), 1,58-1,75 (2H, m), 1,90-2,02 (2H, m), 3,40 (2H, t), 3,81-3,98 (2H, m), 3,98-4,19 (1H, m), 4,37 (2H, c), 7,82 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,56 (1H, s), 8,86 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES-)[M-H] $^-$ = 378,380.

A una escala más grande, 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo (2196 g, (1976 g active), 6.28 mol) fue cargado al recipiente con DMA (16 L). Tetrahidro-2H-piran-4-amina (1224 g, 12.10 mol) fue adicionada durante 10 minutos con una exoterma observada de 21-27°C. DIPEA (3.5 L, 20.09 mol) fue adicionada sin exoterma observada. La mezcla fue calentada a 75-85°C y la solución resultante fue agitada por 18.5 h a 80°C. HPLC indicó consumo de material inicial y 99.2% de producto. La reacción fue enfriada a 50°C y luego vertida a agua (50 L). La suspensión resultante fue agitada por 2 h a t.a. y el sólido aislado por filtración, lavando con agua (8 L luego 2 x 4L). El sólido fue secado al vacío a 40°C por 55 h para proporcionar 2307 g de material deseado. Los datos analíticos fueron consistentes con el obtenido de lotes previos.

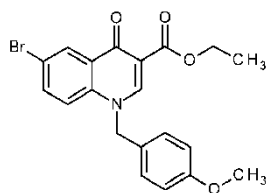
Intermedio A6: 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo



DMF (0.119mL, 1.54mmol) fue adicionado a 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (160g, 384.37mmol) en cloruro de tionilo (800mL) a t.a. bajo aire. La mezcla resultante fue agitada a 75°C por 16 h luego el disolvente fue retirado a presión reducida. La mezcla resultante fue destilada de modo azeotrópico dos veces con tolueno luego *n*-hexano (500mL) fue adicionado. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con *n*-hexano (200mL) y secado al vacío para proporcionar el material deseado (100g, 83%) en forma de un sólido marrón. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,47 (3H, t), 4,51 (2H, c), 7,95 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,60 (1H, d), 9,24 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 314, 316.

A una escala más grande, 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (5765 g, 13.85 mol) fue cargado al recipiente con cloruro de tionilo (28.8 L). Una exoterma de 20-26°C fue observada. DMF (4.4 mL) fue adicionada sin exoterma observada y el lote fue calentado a 75°C y agitado por 17 h. HPLC mostró 1.3% de material inicial que permaneció con 98.0% de producto. La reacción fue concentrada *al vacío* y el residuo fue destilado de modo azeotrópico con tolueno (25 L). El sólido resultante fue luego suspendido en heptano (18.5 L) por 2.5 h, filtrado y lavado con heptano (3 x 4 L). El sólido fue secado al vacío a 35°C para proporcionar 4077 g del material deseado (rendimiento producto de 93%) que contenía ~5% de 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo en adición a ~4% de producto de hidrólisis mediante HPLC (90% puro). El material crudo (4077 g) fue devuelto al recipiente y reprocesado con cloruro de tionilo (14.5 L) y DMF (2.2 mL). La mezcla fue calentada a 75°C por 40 h. El cloruro de tionilo fue retirado *al vacío* y el residuo destilado de modo azeotrópico con tolueno (10 L). El residuo fue suspendido en heptano (18 L) por ~16 h a 20°C. El sólido fue recogido por filtración, y una porción fue filtrada bajo nitrógeno y lavada con heptano (3 L) para producir 2196 g de material deseado (90% ensayo de RMN, 99% por HPLC). El resto del lote fue filtrado bajo aire y lavado con heptano (3 L) para proporcionar 1905 g del material deseado (88% ensayo de RMN, 99% por HPLC). Los sólidos amarillos fueron combinados por tratamiento adicional (4101 g, 3653 g activo, 83% rendimiento, 99% por HPLC).

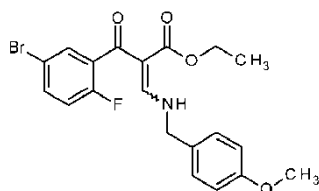
Intermedio A7: 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo



DBU (102mL, 679.62mmol) fue adicionado gota a gota a 2-(5-bromo-2-fluorobenzoyl)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo (296.5g, 679.62mmol), en acetona (1.2 L) a t.a. durante un período de 2 minutos. La solución resultante fue agitada por 16 h, luego el sólido fue retirado por filtración y lavado con MTBE para proporcionar el material deseado (180g, 64%) en forma de sólido amarillo claro. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (3H, t), 3,71 (3H, s), 4,25 (2H, c), 5,60 (2H, s), 6,90-6,95 (2H, m), 7,12-7,25 (2H, m), 7,67 (1H, d), 7,80-7,90 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,92 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 418.

A una escala más grande, 2-(5-bromo-2-fluorobenzoyl)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo (8434 g, (7730 g activo supuesto), 17.71 mol) fue cargado al recipiente con acetona (23.2 L) a 15°C. DBU (2.8 L, 18.72 mol) fue adicionado durante 25 minutos con una exoterma observada de 18-23°C durante la adición. Se formó un precipitado después de ~25 minutos y el lote continuó a la exoterma alcanzando un máximo de 37°C después de 1 h. La reacción fue agitada a 20°C por 16.5 h momento en el cual HPLC indicó consumo de material inicial y 96.5% de producto. El precipitado resultante fue recogido por filtración lavando con TBME (4x 3.4 L). El sólido fue luego secado al vacío a 40°C para proporcionar 6033 g del material deseado en forma de un sólido blanco (81.6% rendimiento después de 3 tres etapas, 99.8% de pureza mediante HPLC). Los datos analíticos fueron consistentes con el obtenido en lotes previos.

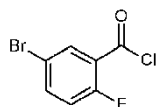
Intermedio A8: 2-(5-bromo-2-fluorobenzoyl)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato de etilo



3-(Dimetilamino)acrilato de (E)-etilo (98g, 685.00 mmol) fue adicionado por porciones a cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzoylo (163g, 685mmol) y DIPEA (120mL, 685.00mmol) en tolueno (800mL) a 10°C durante un período de 10 minutos. La solución resultante fue agitada a 70°C por 16 h luego se dejó enfriar. (4-Metoxifenil)metanamina (94g, 685mmol) fue adicionada a la mezcla durante un período de 20 minutos a t.a.. La solución resultante fue agitada por 3 h, luego la mezcla de reacción fue diluida con DCM (4 L), y lavada con agua (3 x 1L). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y evaporada para proporcionar el material deseado (300g, 100%) en forma de aceite marrón, el cual fue usado inmediatamente en la reacción subsiguiente sin purificación adicional. *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 436.

A una escala más grande, cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzoylo (4318 g, 4205 g activo, 17.71 mol) fue cargado al recipiente como una solución en tolueno (7.5 L). DIPEA (3150 mL, 18.08 mol) fue adicionada sin exoterma observada. 3-(Dimetilamino)acrilato de etilo (2532 g, 17.71 mol) fue adicionado por porciones al cabo de 30 minutos manteniendo una temperatura de lote <40°C. Fue notada una exoterma de 21-24°C al cabo de la adición de 30 minutos con un incremento lento adicional hasta 38 °C después de 1 h. La reacción fue agitada a 20-30°C por 16.5 h. 4-Metoxibenzilamina (2439 g, 17.78 mol) fue adicionada por porciones durante 30 mins manteniendo una temperatura de lote <40°C. Una exoterma de 25-30°C fue observada después de la adición con enfriamiento proporcionado por una temperatura reducida de camisa de 15 °C. La reacción fue agitada por 4 h a 20-30°C después de lo cual HPLC indicó 93.2% de material deseado. El lote fue dividido para puesta a punto con cada mitad de la mezcla diluida con DCM (28.6 L) y lavada con agua (3 x 7.8 L). Los compuestos orgánicos fueron secados sobre MgSO_4 (~550 g) y filtrados, lavando con DCM (4 L). Los compuestos orgánicos combinados fueron concentrados luego para proporcionar 8444 g del material deseado en forma de un aceite (8434 g, 106% rendimiento, 94.7% de pureza mediante HPLC). Los datos analíticos fueron consistentes con el obtenido de lotes previos.

Intermedio A9: 5-Bromo-2-fluorobenzoylo cloride



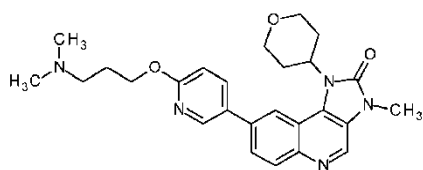
Cloruro de tionilo (75.0mL, 1027.36mmol) fue adicionado gota a gota a ácido 5-bromo-2-fluorobenzoylo (150g, 684.91mmol), en tolueno (1.2 L) y DMF (12mL) a t.a. durante un período de 1 h. La mezcla resultante fue agitada a

70°C por 16 h, luego la mezcla se dejó enfriar y fue concentrada *al vacío* para proporcionar el material deseado (160g, 98%) en forma de aceite amarillo claro, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,26 - 7,31 (1H, m), 7,83 (1H, dd), 8,02 (1H, d).

A una escala más grande, ácido 3-bromo-6-fluorobenzoico (3888 g, 17.75 mol) fue cargado al recipiente a 20°C seguido por tolueno (29.2 L). Cloruro de tionilo (1950 ml, 26.88 mol) fue adicionada, seguido por DMF (310 mL) sin exoterma observada. La mezcla fue calentada a 65-75°C (solución obtenida por encima de ~45°C) sin exoterma observada y ligera evolución de gas. La reacción fue agitada por 40 h a esta temperatura, momento en el cual el análisis de HPLC mostró 87.6% de producto, 3.4% de material inicial. La reacción fue concentrada *al vacío* y destilada de modo azeotrópico con tolueno (18 L) para proporcionar 4328 g del material deseado (103% rendimiento, 87.3% mediante HPLC).

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona también puede prepararse directamente a partir de 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona de la siguiente manera:

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona



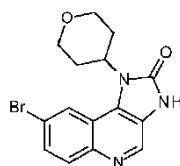
Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (0.070g, 0.09mmol) fue adicionado a 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (3.2g, 8.83mmol), K_2CO_3 (3.66g, 26.50mmol) y *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropán-1-amina (3.25g, 10.60mmol) en 1,4-dioxano (80mL) y agua (15mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante fue agitada a 90°C por 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada y diluida con EtOAc (500mL) y lavada secuencialmente con agua (2 x 100mL), y salmuera sat. (100mL). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y el volumen reducido a aproximadamente 80mL *al vacío*. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con Et_2O (10mL) y secado *al vacío* para proporcionar el material deseado (2.80g, 68.7%) en forma de un sólido blanco. Los datos analíticos fueron consistentes con el material sintetizado mediante una ruta alterna.

A una escala más grande, 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (1700. Gg) fue suspendida en EtOH (20.4 L) en un recipiente de 50 L, luego se adicionaron K_2CO_3 (1948.7 g) y *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropán-1-amina (1731.4 g). EtOH (6.8 L) y agua purificada (5.1 L) fueron adicionados a la mezcla, seguido por la adición de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (37.3 g). La mezcla fue calentada a reflujo (77-80°C) y agitada por 30 mins a reflujo y luego enfriada a 20°C antes de destilarse a presión reducida a un volumen de 12.6 L. El lote fue luego enfriado a 15-25°C y fue adicionada agua purificada (19.9 L). El lote fue agitado por 1h 5 mins, filtrado y la torta del filtro fue lavada con agua purificada (3 x 3.7L) y luego secada *al vacío* a 40°C para proporcionar el material crudo deseado (1978 g, 91.3%). La reacción fue repetida a una escala similar para entregar otros 2084 g de material crudo. La purificación de la 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona cruda (2066.9 g) fue llevada a cabo en 6 porciones de 350 g o menos. 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona cruda (350.1 g) fue cargada a un matraz de 10 l con EtOH (7.7 L) y calentada hasta que se formó una solución (68-73°C). Fue adicionado carbón activado (35 g) y la solución fue agitada a 70-75°C por 1 h. La solución caliente fue filtrada usando un embudo sintetizado de porosidad 3 a través de un cojín de Celita (~40 g) en pequeñas porciones para asegurar que el producto se queden solución. To ensure the product stayed in solución. El cojín de Celita fue lavado con EtOH caliente (2 L) para retirar cualquier producto residual sobre la Celita y el filtrado inicial fue cargado al recipiente y el filtrado lavado fue almacenado en un garrafón. Este procedimiento fue repetido con las porciones restantes de material crudo. Después de completar las 6 filtraciones en caliente, llevadas a cabo durante 2 días, el filtrado en el recipiente fue destilado a presión reducida hasta que el filtrado restante (mantenido en un garrafón) pudo adicionarse. Luego fue calentada del lote hasta que se formó una solución de paréntesis 69 °C) y la destilación fue continuada luego hasta que el volumen en el recipiente fue igual a 5 volúmenes del material de entrada (temperatura máxima del lote de destilación = 55 °C). La destilación fue detenida y el lote fue enfriado a 5-15°C, filtrado, lavado con EtOH (2.3 L) y secado para proporcionar el producto puro deseado (1926 g, 93.2% rendimiento).

Los datos analíticos son consistentes con el material sintetizado mediante rutas alternas/escalas diferentes.

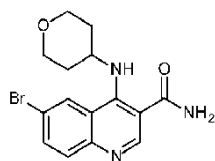
Intermedio A3, 8-Bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona también puede prepararse de la siguiente manera:

Intermedio A3: 8-Bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



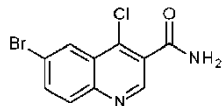
- 5 1,3,5-Tricloro-1,3,5-triazinana-2,4,6-triona (18.9g, 81.9mmol) fue adicionada por porciones a una mezcla de 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxamida (57.3g, 163.7mmol) y DBU (54.7g, 360.1mmol) en MeOH (500mL) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar y agitar a t.a. por 30 minutos. La mezcla resultante fue evaporada hasta secarse y el residuo fue triturado con una mezcla de éter de petróleo / EtOAc (5:1, 1000mL) para proporcionar el material deseado (46.0g, 81%) en forma de un sólido amarillo. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 1,55-1,64 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 3,79 - 3,89 (2H, m), 3,95-3,98 (1H, m), 7,62 (1H, s a), 7,70-7,85 (2H, m), 7,89 (1H, d), 8,12 (1H, s a), 8,60 (1H, s), 8,71 (1H, s).

Intermedio A10: 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxamida



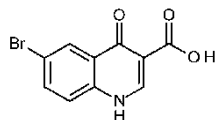
- 10 Una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida (50g, 175.4mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (26.2g, 193mmol) y DIPEA (56.13mL, 438.5mmol) en DMA (500mL) fue agitada a 90°C por una noche. La mezcla se dejó enfriar y fue vertida a agua (1500mL). El precipitado fue filtrado, lavado con agua (2 x 200mL) y secado a presión reducida para proporcionar el material deseado (57.3g, 93%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 2,88-1,92 (2H, m), 2,59 - 2,78 (2H, m), 3,50 - 3,62 (3H, m), 3,96-4,08 (2H, m), 4,92-4,98 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 8,74 (1H, s).

Intermedio A11: 6-Bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida



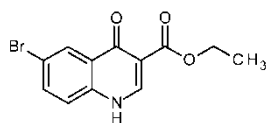
- 20 DMF (1.506mL, 19.37mmol) fue adicionado a 6-bromo-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxílico acid (51.93g, 193.72mmol) y cloruro de tionilo (353mL, 4843.07mmol) a t.a. y la solución resultante agitada a 70°C por 2 h under an inert atmosphere. La solución resultante fue evaporated to dryness y el residuo destilada de modo azeotrópico con tolueno para proporcionar 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carbonilo chloride (62.13g). The 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carbonilo chloride fue disuelto en DCM (420mL) y adicionada portionwise to ammonium hydroxide (251mL, 1937.23mmol) a 0°C over 15 minutos. The organic solvent fue retirado a presión reducida y el sólido recogido por filtración, lavado con agua, Et₂O y luego secado para proporcionar el material deseado (52.8g, 95%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 8,00 - 8,11 (3H, m), 8,24 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 287.

Intermedio A12: 6-Bromo-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxílico acid



- 30 Hidróxido de sodio de 2N (506mL, 1011.43mmol) fue adicionado a una suspensión agitada de 6-bromo-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato de etilo (59.9 g, 202.29 mmol) en EtOH (590mL) y la solución resultante fue agitada a 75°C por 1.5 h. Fue adicionada agua y la mezcla fue enfriada a 0°C. El pH de la solución fue ajustado a 3 usando ácido clorhídrico y el precipitado fue recogido por filtración. El sólido fue lavado con agua, EtOH/agua (1:1), luego con Et₂O antes de secarse para proporcionar el material deseado (51.9g, 96%) como un sólido color beige *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,37 (1H, s), 8,93 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 270.

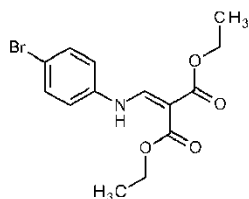
Intermedio A13: Etilo 6-bromo-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato



Fue calentado éter de difenilo (870 ml) a 240°C, luego fue adicionado por porciones 2-[(4-bromofenil)amino]metilidene]propanodioato de dietilo (75g, 219.18mmol). La mezcla fue agitada a 240°C por 60 minutos en un matraz equipado con aparato de Dean-Stark. Después de enfriar (25°C) se formó un sólido cristalizado.

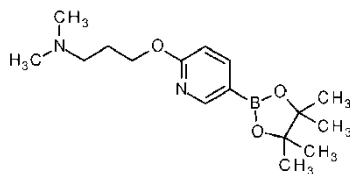
- 5 La mezcla fue diluida con Et₂O y el sólido fue recogido por filtración, lavado con Et₂O y secado para proporcionar el material deseado (59.9g) forma de un sólido cristales lado de color beige, el cual fue usado sin purificación o caracterización.

Intermedio A14: 2-[(4-Bromofenil)amino]metilidene]propanedioato de dietilo



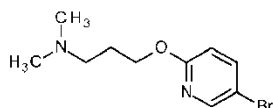
- 10 2-(Etoximetilen)malonato de dietilo (71.5mL, 354.02mmol) fue adicionado a 4-bromoanilina (42g, 244.15mmol) en EtOH (420mL) y la mezcla resultante fue agitada a 78°C por una noche. Después de enfriar a 10°C el sólido blanco fue recogido por filtración, lavado con heptano y secado para proporcionar el material deseado (75g, 90%) en forma de un sólido blanco cristalizado. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (6H, s), 4,10 - 4,27 (4H, m), 7,38 (2H, d), 7,57 (2H, d), 8,37 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 344.
- 15 La preparación de *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina se describe a continuación.

N,N-Dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina



- 20 Butillitio (2.5N, 4.8mL, 50.96mmol) fue adicionado a una solución de 3-(5-bromopiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (2.07g, 7.99mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano (2.79g, 15.00mmol) en THF (20mL) a -78°C durante 10 minutos en una atmósfera inerte. La solución resultante fue agitada por 4 h a 18°C. La reacción fue luego neutralizada mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego dividida entre EtOAc (100mL) y agua (100mL). La capa orgánica fue concentrada *al vacío* y el residuo fue purificado mediante FCC, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:3) para proporcionar el material deseado (270mg, 11%) en forma de un sólido amarillo. *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 225.

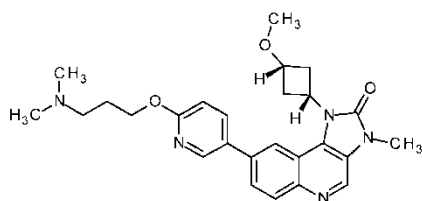
3-(5-Bromopiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina



- 30 3-(Dimetilamino)propan-1-ol (3.09g, 29.95mmol) fue adicionado a una mezcla de hidruro de sodio (2.4g, 60.00mmol) en DMF (50mL) durante un período de 20 min a t.a.. 5-Bromo-2-fluoropiridina (5.81g, 33.01mmol) fue adicionada y la solución resultante agitada por 4 h a 30°C. La reacción fue luego neutralizada mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante fue concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante FCC, eluyendo con DCM/MeOH en Et₂O (10:1) para proporcionar el material deseado (5.2g, 67%) en forma de aceite amarillo. *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 259.

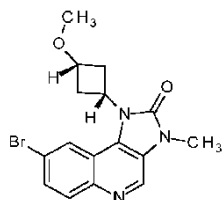
Ejemplo 2

- 35 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo [4,5-*c*] quinolin-2-ona



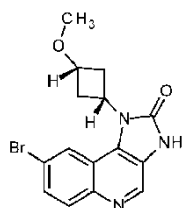
- 5 Pd(Ph₃P)₄ (2.074g, 1.79mmol) fue adicionado a una mezcla de 8-bromo-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (13g, 35.89mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropán-1-amina (13.15g, 43.07mmol) y carbonato de cesio (23.39g, 71.78mmol) en 1,4-dioxano (200mL) y agua (40mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante fue agitada a 90°C por 3 h antes de dejarse enfriar. La mezcla de reacción fue concentrada y diluida con EtOAc (750mL), y lavada secuencialmente con agua (2 x 150mL), y salmuera sat. (150mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada para proporcionar producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (12.50g, 75%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 (2H, c), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,72 - 2,92 (2H, m), 3,01 (2H, d), 3,21 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,79 - 3,95 (1H, m), 4,37 (2H, t), 5,12 (1H, t), 6,97 (1H, d), 7,82 - 7,98 (1H, m), 8,11 (1H, d), 8,19 (2H, dd), 8,42 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,87 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 462.

Intermedio B1: 8-Bromo-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



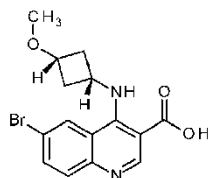
- 15 Yoduro de metilo (11.49mL, 183.81mmol) fue adicionado a una mezcla de 8-bromo-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (32g, 91.90mmol), hidróxido de sodio (5.51g, 137.85mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (2.94g, 9.19mmol) en DCM (400mL) y agua (300mL) y la mezcla resultante agitado a t.a. por 12 h. The DCM fue retirado *al vacío* y el precipitado recogido por filtración, lavado con agua (200mL) y secado al vacío para proporcionar el material deseado (25.00g, 75%) en forma de un sólido amarillo pálido. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,72 - 2,86 (2H, m), 2,9 - 3,08 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,85 - 3,89 (1H, m), 4,88 - 5,06 (1H, m), 7,74 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,92 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 362, 364.

Intermedio B2: 8-Bromo-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



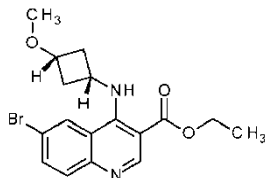
- 25 Trietilamina (39.3mL, 281.89mmol) fue adicionada a ácido 6-bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxílico (33g, 93.96mmol) en DMF (200mL) a t.a.. Después de agitar por 30 minutos fue adicionado fosforazidato de difenilo (28.4g, 103.36mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 60°C por 2 h. La mezcla de reacción fue vertida a agua (500 ml), el precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua (200mL) y secado al vacío para proporcionar el material deseado (32.0g, 98%) en forma de un sólido amarillo, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,75 - 2,82 (2H, m), 2,9 - 3,05 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,80 - 3,90 (1H, m), 4,85 - 4,99 (1H, m), 7,71 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,69 (1H, s), 10,42 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 348, 350.

Intermedio B3: Ácido 6-Bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxílico

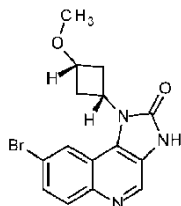


- 5 Hidróxido de sodio (190mL, 379.70mmol) fue adicionado a 6-bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo (36g, 94.92mmol) en una mezcla de MeOH (120mL) y THF (120mL) y la mezcla resultante fue agitada a 60°C por 3 h. El disolvente fue retirado a presión reducida y la mezcla fue ajustada a pH 3 con ácido clorhídrico de 2M. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua (300mL) y secado al vacío para proporcionar el material deseado (33.0g, 99%) como un sólido amarillo pálido, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 351.

Intermedio B4: Etilo 6-bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxilato

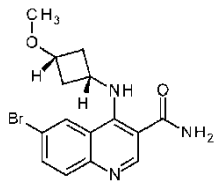


- 10 DIPEA (41.6mL, 238.43mmol) fue adicionada a 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo (30g, 95.37mmol) y 3-metoxiciclobutan-1-amina hidrocloreto (15.75g, 114.44mmol) en DMA (100mL) y la mezcla resultante fue agitada a 75°C por 5 h. El disolvente fue retirado a presión reducida para proporcionar el material deseado (36.0g, 100%) en forma de un sólido amarillo, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,38 (3H, t), 1,85-1,98(2H, m), 2,75-7,89 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,65-3,78 (1H, m), 3,98-4,05 (1H, m), 4,35 (2H, c), 7,60 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,40 (1H,d), 8,84-8,85 (1H, m). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379.
- 15 Intermedio B2: 8-Bromo-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona, también puede prepararse de la siguiente manera.



- 20 DBU (5.36mL, 35.86mmol) fue adicionada en una porción a una mezcla de 6-bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxamida (6.28g, 17.93mmol) y 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinana-2,4,6-triona (1.667g, 7.17mmol) en MeOH (65mL). La mezcla resultante fue agitada a t.a. por 18 h. La mezcla resultante fue evaporada hasta secarse y el residuo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (6.48g, 104%). Los datos son consistentes con el material producido de la síntesis alterna descrita antes.

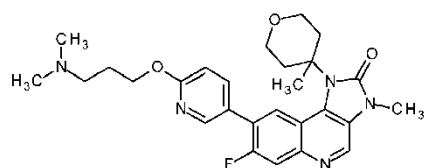
Intermedio B5: 6-Bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxamida



- 25 DIPEA (13.76mL, 78.80mmol) fue adicionada a una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida (7.5g, 26.27mmol) y clorhidrato de 3-metoxiciclobutan-1-amina (3.98g, 28.89mmol) en DMA (35mL) y la mezcla resultante fue agitada a 100°C por 18 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (250mL) y el precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua (50mL) y secado al vacío para proporcionar el material deseado (6.28g, 68.3%) en forma de un sólido tostado, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,45 - 2,55 (2H, m), 2,76 - 2,88 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,66 (1H, c), 4 - 4,16 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,15 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,69 (1H, s), 9,34 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 350, 352.
- 30

Ejemplo 3

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona



- 5 8-Bromo-7-fluoro-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (0.13g, 0.33mmol) fue adicionada a *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropán-1-amina (0.121g, 0.40mmol), carbonato de cesio (0.322g, 0.99mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.038g, 0.03mmol) en 1,4-dioxano (5mL) y agua (1mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante fue agitada a 80°C por 2 h. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna de Waters XBridge Prep C18 OBD, sílice de 5 μm , diámetro de 19 mm, longitud de 100 mm), usando mezclas de agua polares en disminución (que contienen 0.1% de NH_3) y MeCN en calidad de eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el material deseado (0.050g, 30.8%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 1,82-2,10 (7H, m), 2,18 (6H, s), 2,35-2,50 (2H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,61-3,74 (2H, m), 4,36 (2H, t), 6,99 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,01 (1H, dt), 8,39 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,97 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 494.
- 10

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de una manera análoga usando el éster borónico apropiado y el bromuro apropiado:

Ejemplo	Estructura	Nombre
4*		Sal de ácido metanosulfónico de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
5**		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(<i>cis</i> -3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
6		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
7		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
8**		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
9**		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
10***		8-[6-(3 -dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3 <i>R</i>)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
11***		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3 <i>S</i>)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
12**		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
13****		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
14**		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(<i>cis</i> -3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
15**		1-(<i>cis</i> -3-hidroxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
16*****		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
17*****		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
18		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
19		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
20		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
21		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
22		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
23*****		7-fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
24 *****		7-fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

* Reacción agitada por 18 h a 80°C. Este compuesto también puede aislarse como la sal de ácido metanosulfónico disolviendo la base libre en DCM, tratando con ácido metanosulfónico (~1.1 equiv), concentrando al vacío y triturando el residuo con Et₂O.

** Reacción agitada por 2 h a 90°C.

*** Reacción agitada por 75 mins a 120°C.

**** La reacción utilizó material de partida 8-bromo-1-(oxan-4-il)-2-oxoimidazo[5,4-c]quinolina-3-carboxilato de *tert*-butilo y fue agitada a 90°C por 2 h. El material crudo fue purificado mediante HPLC preparativa usando mezclas polares de agua en disminución (que contienen 0.3% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. No fue requerido una etapa adicional de desprotección.

***** Reacción realizada usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) en calidad de catalizador y agitada a 100°C por 3 h.

***** Reacción agitada por 1 h a 100°C.

Ejemplo 4: Espectro de RMN (base libre): ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 (2H, p), 2,18 (6H, s), 2,35 - 2,43 (2H, m), 3,55 (3H, s), 4,37 (2H, t), 5,07 (2H, dd), 5,28 (2H, t), 6,13 - 6,24 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,17 - 8,27 (1H, m), 8,50 (1H, d), 8,69 (1H, d), 8,94 (1H, s). Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico): ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,06 (2H, dt), 2,31 (3H, s), 2,59 (6H, s), 2,79 - 3,05 (2H, m), 3,55 (3H, s), 4,40 (2H, t), 5,07 (2H, dd), 5,27 (2H, t), 6,14 - 6,24 (1H, m), 6,99 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,53 (1H, d), 8,70 (1H, dd), 8,94 (1H, s), 9,35 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 433,6.

Ejemplo 5: Espectro de RMN: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,87-1,92 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,38 (2H, t), 2,78-2,98 (4H, m), 3,50 (3H, s), 4,01-4,19 (1H, m), 4,40 (2H, t), 4,92 (1H, p), 5,26 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,41 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,85 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 462,3.

- Ejemplo 6:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,93 (2H, t), 2,22 (6H, s), 2,48 (2H, t), 2,77-2,79 (2H, m), 2,93 - 3,02 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,69-3,9 (1H, m), 4,37 (2H, t), 5,06 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,04 (1H, dd), 8,37 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,91 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 480.
- 5 **Ejemplo 7:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,92-1,98 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,01-2,07 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,50-2,54 (2H, m), 3,11 (2H, d), 3,36 (2H, t), 4,35-4,38 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,36 (2H, t), 6,97 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,11-8,15 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,95 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 476.
- Ejemplo 8:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,92-1,96 (4H, m), 2,23 (6H, s), 2,49-2,51 (2H, m), 2,62 -2,75 (2H, m), 3,33-3,57 (5H, m), 4,05 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,03-5,11 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 8,34 (1H, d), 8,54 (1H, s), 8,93 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 480.
- 10 **Ejemplo 9:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,85-1,91 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 3,53 (3H, s), 4,36 (2H, t), 5,01 (2H, t), 5,24 (2H, t), 6,13 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 8,43 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,97 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 452.
- Ejemplo 10:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,78 (2H, dd), 1,90 (2H, p), 2,17 (7H, s), 2,38 (2H, t), 2,66 (1H, cd), 3,38 (1H, td), 3,49 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,12 (1H, dd), 4,21 (1H, t), 4,38 (2H, t), 4,91 (1H, ddd), 7,01 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 479.
- 15 **Ejemplo 11:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,80 (2H, d), 1,90 (2H, p), 2,17 (7H, s), 2,38 (2H, t), 2,61 - 2,73 (1H, m), 3,38 (1H, td), 3,50 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,12 (1H, dd), 4,21 (1H, t), 4,38 (2H, t), 4,86 - 4,98 (1H, m), 7,01 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,27 (1H, d), 8,52 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 479.
- 20 **Ejemplo 12:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,89-1,91 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,35 (2H, t), 2,78-2,83 (2H, m), 2,96-3,303 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,83 (1H, p), 4,36 (2H, t), 5,09 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 8,08 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,43 (1H, d), 8,65 (1H, d), 8,87 (1H, s), 11,54 (1H, s a). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.
- Ejemplo 13:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,85-1,92 (4H, m), 2,19 (6H, s), 2,40 (2H, t), 2,69-2,75 (2H, m), 3,57 (2H, t), 4,04-4,09 (2H, m), 4,36 (2H, t), 5,08 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,10-8,21 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,66 (1H, s), 11,57 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.
- 25 **Ejemplo 14:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,77-1,90(2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,47-2,51 (2H, m), 2,72-2,91(4H, m), 3,09 (4H, t), 3,50 (3H, s), 4,04-4,08 (1H, m), 4,33 (2H, t), 4,94 (1H, p), 5,24 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,87 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 460.
- 30 **Ejemplo 15:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,67-1,70 (4H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,44-2,51 (4H, m), 2,54-2,56 (2H, m), 2,79-2,95 (4H, m), 3,49 (3H, s), 4,05-4,11 (1H, m), 4,37 (2H, t), 4,93 (1H, p), 5,24 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,11(1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,87(1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474.
- Ejemplo 16:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,75 - 1,97 (4H, m), 2,10 - 2,22 (1H, d), 2,24 (6H, s), 2,42 - 2,55 (2H, m), 2,62 - 2,77 (1H, m), 3,34 - 3,45 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,10 - 4,26 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,89 - 5,02 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,12 - 8,19 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,89 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 462,25.
- 35 **Ejemplo 17:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,75 - 1,97 (4H, m), 2,10 - 2,28 (7H, m), 2,40 (2H, t), 2,62 - 2,77 (1H, m), 3,33 - 3,47 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,93 (1H, d), 4,10 - 4,26 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,91 - 5,05 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,12 - 8,19 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,89 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 462,25.
- 40 **Ejemplo 18:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,85 - 2,00 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,46 (2H, t), 2,74 - 2,87 (2H, m), 2,91 - 3,07 (2H, m), 3,18 (3H,s), 3,50(3H, s), 3,75 - 3,89(1H,m), 4,32 (2H, t), 4,91 - 5,08(1H, m), 6,94 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,10(1H, d), 8,16 - 8,27(1H, m), 8,45 (1H, s), 8,90 (1H, s); ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 73,62. *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 480.
- 45 **Ejemplo 19:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,88 - 2,00 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,41 - 2,50 (2H, m), 2,71 - 2,83 (2H, m), 2,89-3,03 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,71 - 3,86 (1H, m), 4,33 (2H, t), 4,91 - 5,08 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,12 (1H, dt), 8,43 (1H, dd), 8,92 (1H, s). ^{19}F RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 71,56ppm, 116,913ppm. *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 498.
- 50 **Ejemplo 20:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,79-1,90 (2H, m), 2,10-2,25 (3H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,73 (6H, s), 3,10-3,20 (2H, m), 3,30-3,47 (4H, m), 3,91 (1H, d), 4,10 (1H, d), 4,28 (1H, t), 4,39 (2H, t), 4,81-4,96 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,85 (1H,d), 8,14 (1H,d), 8,30 (1H, dd), 8,41 (1H, s), 8,91 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 480.

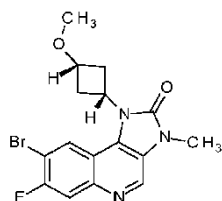
Ejemplo 21: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, MeOD) δ 1,94-2,04 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,82 (6H, s), 2,82-3,00 (2H, m), 3,18-3,35 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,62-3,71 (2H, m), 4,20 (2H, dd), 4,50 (2H, t), 5,12-5,25 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,19 (2H, m), 8,64 (1H, d), 8,87 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 480.

Ejemplo 22: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,75-1,99 (4H, m), 2,10-2,24 (7H, m), 2,35-2,47 (2H, m), 2,55-2,69 (1H, m), 3,34-3,46 (1H, m), 3,92 (1H, d), 4,03 (1H, d), 4,24-4,97 (3H, m), 4,81-4,99 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,40 (1H, s), 8,90 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 480.

Ejemplo 23: Espectro de RMN: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,71 (4H, p), 1,78 (2H, d), 1,95 (2H, p), 2,14 (1H, d), 2,53 - 2,74 (6H, m), 3,38 (2H, td), 3,49 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,12 (1H, dd), 4,21 (1H, t), 4,40 (2H, t), 4,91 (1H, t), 7,01 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,92 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 506. **Ejemplo 24:** Espectro de RMN: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,64 - 1,74 (4H, m), 1,78 (2H, d), 1,94 (2H, p), 2,14 (1H, d), 2,46 (4H, d), 2,54 - 2,6 (1H, m), 2,61 - 2,73 (1H, m), 3,34 - 3,43 (2H, m), 3,49 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,07 - 4,17 (1H, m), 4,21 (1H, t), 4,40 (2H, t), 4,84 - 4,98 (1H, m), 6,98 - 7,04 (1H, m), 7,93 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,92 (1H, s); Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 506.

Las preparaciones de los intermedios de bromo requeridos para la síntesis de los ejemplos 3-24 ya han sido descritas o se han llevado a cabo de la siguiente manera mediante la metilación de los intermedios correspondientes 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

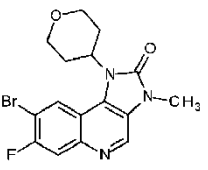
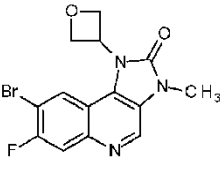
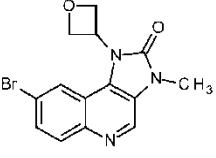
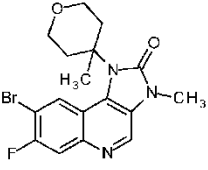
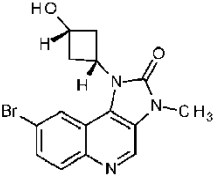
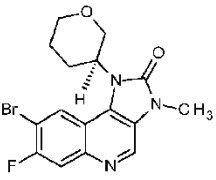
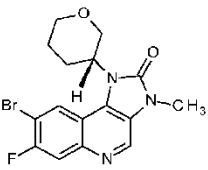
Intermedio C1: 8-Bromo-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Una solución de hidróxido de sodio (4g, 100mmol) en agua (240mL) fue adicionada a una solución de 8-bromo-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (23g, 62.81mmol), yoduro de metilo (13.41g, 94.48mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (2g, 6.21mmol) en DCM (400mL) y la solución resultante fue agitada a t.a. por una noche. La mezcla fue concentrada al vacío y los sólidos fueron recogidos por filtración. El producto crudo fue re-cristalizado a partir de DCM:EtOAc en la proporción de 1:2 y el sólido fue secado en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (18g, 75%) en forma de un sólido blancuzco. Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 2,70-2,85(2H, m), 2,93-3,07(2H, m), 3,22(3H, s), 3,48(3H, s), 3,73-4,00(1H, m), 4,86-5,15(1H, m), 7,75-8,07(1H, d), 8,52-8,73(1H, d), 8,93(1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.

Los siguientes intermedios fueron preparados de una manera análoga a partir del intermedio apropiado 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio D1		8-bromo-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio E1 *		8-bromo-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio F1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona

Intermedio	Estructura	Nombre
		
Intermedio G1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio H1 *		8-bromo-3-metil-1-(oxetan-3 - il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio I1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio J1		8-bromo-1-(<i>cis</i> -3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio K1 **		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio L1		8-bromo-7-fluoro-3 -metil- 1 - [(3 <i>R</i>)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona

Intermedio	Estructura	Nombre
* La reacción no había procedido al completarse, por lo que se agregó adicionalmente yoduro de metilo, hidróxido de sodio y bromuro de tetrabutilamonio y la reacción fue agitada por otras 16 - 18 h. ** La reacción fue agitada por 72 h a temperatura ambiente.		

Intermedio D1: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,82 - 1,88 (2H, m), 2,09 - 2,15 (1H, m), 2,55 - 2,78 (1H, m), 3,30 - 3,47 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,02 - 4,22 (2H, m), 4,68-4,88 (1H, m), 7,75 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 362,2.

- 5 Intermedio E1: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,80-1,86 (2H, m), 2,07-2,12 (1H, m), 2,61-2,75 (1H, m), 3,32-3,46 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,92-3,98 (1H, m), 4,01-4,20 (2H, m), 4,72-4,83 (1H, m), 7,76 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,92 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 362,364.

- 10 Intermedio F1: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ 1,88 (2H, d), 2,59 - 2,84 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,60 (2H, t), 4,06 (2H, d), 4,95 (1H, s), 7,90 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,89 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 381,96.

Intermedio G1: *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 352.

Intermedio HI: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,53 (3H, s), 5,01 (2H, dd), 5,22 (2H, t), 6 - 6,18 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,97 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 334,336.

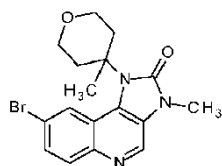
- 15 Intermedio H: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ 1,99 (3H, s), 2,00- 2,04 (2H, m), 2,98 (1H, d), 3,13 - 3,16 (1H, m), 3,32 - 3,38 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,66 - 3,70 (2H, m), 7,99 (1H, d), 8,63 (1H, d), 9,00 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 394, 396.

Intermedio J1: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,65-2,72 (2H, m), 2,85-2,93 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,02-4,09 (1H, m), 4,78 (1H, m), 5,26 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,92 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 348.

- 20 Intermedio K1: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,88-1,90 (2H, m), 2,09 (1H, d), 2,70 (1H, ddd), 3,36 - 3,44 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,94 (1H, d), 4,07 (1H, dd), 4,15 (1H, t), 4,79 (1H, ddd), 7,97 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,93 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380, 382.

- 25 Intermedio L1: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,86 (2H, dd), 2,11 (1H, d), 2,69 (1H, ddd), 3,37 - 3,45 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,95 (1H, d), 4,08 (1H, dd), 4,18 (1H, t), 4,80 (1H, ddd), 7,98 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,94 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380,382.

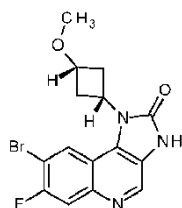
Intermedio M1, 8-bromo-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, fue preparado de la siguiente manera:



- 30 1,1-Dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (1.663mL, 12.42mmol) fue adicionada a la suspensión agitada de 8-bromo-1-(4-metiloxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0.9g, 2.48mmol) en DMF (8.28mL) en una atmósfera inerte y la reacción fue calentada a 80°C por una noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y el producto crudo fue cargado en seco en sílice y fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 2 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (0.591g, 63.2%) en forma de un sólido amarillo. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,92 (3H, s), 2,02 (2H, ddd), 2,95 - 3,03 (2H, m), 3,36 (2H, td), 3,50 (3H, s), 3,68 (2H, dt), 7,72 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,98 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 376,4.

Los intermedios requeridos de 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona fueron preparados mediante ciclización del intermedio ácido apropiado tal como sigue:

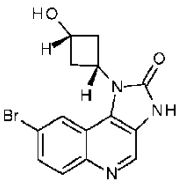
Intermedio C2: 8-Bromo-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



5 Una solución de ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxílico (5.90g, 15.98mmol), y trietilamina (9.72g, 96.06mmol) en DMF (100mL) fue agitada a temperatura ambiente por 2 h luego fue adicionado fosforazidato de difenilo (11.02g, 40.04mmol). La solución resultante fue agitada a 60°C por 2 h antes de concentrarse *al vacío*. El residuo fue diluido con agua (80mL) y el sólido fue recogido por filtración y secado en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (4.5g, 77%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 2,75 (2H, m), 2,95 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,85 (1H, m), 4,75 (1H, m), 8,00 (1H, d), 8,62-8,58 (2H, t). *Espectro de masas*: m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 366.

10 Los siguientes intermedios de 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona fueron preparados de una manera similar a partir de los intermedios apropiados de ácido carboxílico:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio D2 *		8-bromo-1-[(3S)-oxan-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio E2 *		8-bromo-1-[(3R)-oxan-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio F2		8-bromo-7-fluoro-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio G2 *		8-bromo-7-fluoro-1-(oxetan-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio J2 *		8-bromo-1-(cis-3-hidroxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
* La reacción fue agitada a 60°C por 1 h.		

Intermedio D2: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,84-2,11 (3H, m), 2,62-2,76 (1H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,92-4,22 (3H, m), 4,71-4,80 (1H, m), 7,76 (1H, dd), 7,98 (2H, d), 8,32 (1H, dd), 8,71 (1H, s), 11,85 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

5 Intermedio E2: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,82-2,11 (3H, m), 2,61-2,75 (1H, m), 3,34-3,43 (1H, m), 3,91-4,21 (3H, m), 4,69-4,78 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,99 (2H, d), 8,33 (1H, dd), 8,69 (1H, s), 11,70 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

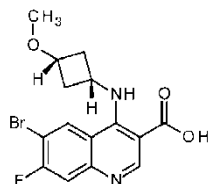
10 Intermedio F2: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ 1,88 (2H, dd), 2,71 (2H, cd), 3,59 (2H, td), 4,06 (2H, dd), 4,92 (1H, tt), 7,92 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,72 (1H, s), 11,43 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 367,92.

Intermedio G2: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 5,01 (2H, t), 5,20 (2H, t), 6,08 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,70-8,73 (1H, m), 8,74 (1H, s), 11,80 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 338.

15 Intermedio J2: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,70- 2,76 (2H, m), 2,81 - 2,90 (2H, m), 4,04-4,08 (1H, m), 4,75 (1H, p), 7,74 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,68 (1H, s), 11,62 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 334, 336.

Los anteriores intermedios ácidos fueron preparados a partir del intermedio correspondiente de éster, tal como sigue:

Intermedio C3: ácido 6-Bromo-7-fluoro-4-[(cis-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxílico



20 Una solución de hidróxido de sodio (8g, 200mmol) en agua (100mL) fue adicionada a una solución de 6-bromo-7-fluoro-4-[(cis-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo (6.0g, 15.10mmol) en MeOH (300mL) y la solución resultante fue agitada por una noche a temperatura ambiente. La temperatura fue incrementada a 40 °C por otras 2 h. El valor de pH de la solución fue ajustado a 5 con ácido clorhídrico de 1.5 M y el sólido fue recogido por filtración y secado en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (5.6g) en forma de un sólido blanco el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,98-1,91 (2H, m), 2,88-2,84 (2H, m), 3,17 (1H, s), 3,77-3,70 (1H, t), 4,22-4,19 (1H, t), 7,73 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,88 (1H, s), 13,27 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 369.

25 Los siguientes intermedios de ácido carboxílico fueron preparados de una forma similar a partir del precursor apropiado de éster:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio D3 *		Ácido 6-bromo-4-[(3S)-oxan-3-il]amino]quinolina-3-carboxílico
Intermedio E3 *		Ácido 6-bromo-4-[(3R)-oxan-3-il]amino]quinolina-3-carboxílico
Intermedio F3 **		Ácido 6-bromo-7-fluoro-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxílico
Intermedio G3 ***		Ácido 6-bromo-7-fluoro-4-(oxetan-3-ilamino)quinolina-3-carboxílico
Intermedio J3 *		Ácido 6-bromo-4-[(1S,2S)-3-hidroxiciclobutil]amino]quinol ine-3-carboxílico
* La reacción fue agitada entre 60 - 70°C por 1 - 3 h. ** La reacción fue agitada a temperatura ambiente por una noche. *** La reacción fue realizada usando una mezcla de THF y agua en calidad del disolvente y fue calentada a 65°C por 3 h.		

Intermedio D3: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,50-1,57 (1H, m), 1,61 - 1,82 (2H, m), 1,98- 2,13 (1H, m), 3,48-3,72 (3H, m), 3,89 (1H, d), 4,15 -4,26 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,31(1H, d), 8,90 (1H,s), 13,38 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 351.

5 Intermedio E3: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,50-1,56 (1H, m), 1,62 - 1,83 (2H, m), 1,99- 2,12 (1H, m), 3,50-3,71 (3H, m), 3,89 (1H, d), 4,16 -4,28 (1H, m), 7,78 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,30(1H, d), 8,94 (1H,s), 13,50 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 351.

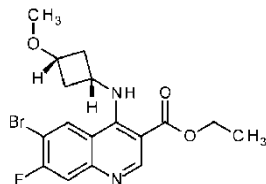
Intermedio F3: *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 369.

Intermedio G3: *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 341.

Intermedio J3: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 2,03-2,07 (2H, m), 2,85-2,93 (2H, m), 4,00-4,04 (1H, t), 4,21-4,35 (2H, m), 7,95 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 8,58 (1H, s), 8,99 (1H, s), 11,02 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 337, 339.

- 5 Los anteriores intermedios de éster fueron preparados a partir de los intermedios apropiados de 4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo tal como sigue:

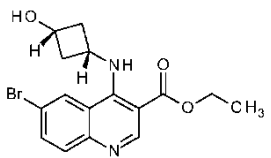
Intermedio C4: 6-bromo-7-fluoro-4-[(cis-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxilato de etilo



- 10 Una solución de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo (7.5g, 22.55mmol), 3-metoxiciclobutan-1-aminoclorhidrato (3.41g, 24.78mmol) y DIPEA (14.61g, 113.04mmol) en DMA (25mL) fue agitada a 85°C por 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada y el sólido fue recogido por filtración, lavado con agua (3 x 20mL) y secado en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (6.9g, 77%) en forma de un sólido blanco el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,44-1,41 (3H, t), 2,21-2,14 (2H, m), 3,05-2,98 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,94-3,75 (1H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 4,43-4,37 (2H, d), 7,70 (1H, d), 8,29 (1H, d), 9,07 (1H, d), 9,69 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

- 15 Los siguientes intermedios de éster fueron preparados de una manera análoga a partir de la amina apropiada y 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo o de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio D4 *		6-bromo-4-[(3S)-oxan-3-il]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo
Intermedio E4 *		6-bromo-4-[(3R)-oxan-3-il]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo
Intermedio F4 **		6-bromo-7-fluoro-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxilato de etilo
Intermedio G4 **		6-bromo-7-fluoro-4-(oxetan-3-ilamino)quinolina-3-carboxilato de etilo

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio J4 **		6-bromo-4-[(cis-3-hidroxiciclobutil)amino]quinol ine-3-carboxilato de etilo
* La reacción fue agitada a 80°C por 16 h. ** La reacción fue agitada a 90°C por 1 - 3 h.		

Intermedio D4: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (3H, t), 1,70-1,74 (1H, m), 1,75-1,77 (2H, m), 2,03-2,05 (1H, m), 3,58-3,61 (3H, m), 3,80-3,85 (1H, m), 4,01-4,03 (1H, m), 4,35 (2H, c), 7,80 (1H, d), 7,89 (1H, dd), 8,58 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,93 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380,8.

- 5 Intermedio E4: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,50 - 1,56(1H, m), 1,62 - 1,84 (2H, m), 1,99 - 2,13 (1H, m), 3,51 - 3,73 (3H, m), 3,89 (1H, d), 4,12 - 4,22 (1H, m), 7,77 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,31 (1H, s), 8,94 (1H, s), 13,41 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 379.

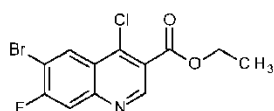
Intermedio F4: *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

Intermedio G4: *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 369.

- 10 Intermedio J4: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t), 1,91-1,95 (2H, m), 2,77-2,81 (2H, m), 3,91- 3,95 (2H, m), 4,35 (2H, c), 5,28 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,85 (1H, dd), 8,37 (1H, d), 8,85 (1H, s), 8,89 (1H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365, 367.

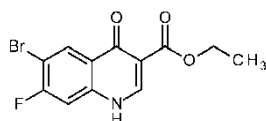
La preparación de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo ha sido descrita anteriormente. La preparación de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo se describe a continuación:

- 15 Intermedio C5: 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo



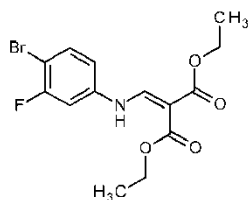
- 20 Cloruro de tionilo (150mL, 2.08 mol) fue adicionado a una solución de 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato de etilo (25g, 79.59mmol) en DMF (50mL) y la solución fue agitada a 80°C por 4 h. La mezcla fue concentrada al vacío y neutralizada por la adición de hielo/agua. La mezcla de reacción fue extraída con DCM (8 x 100mL), los extractos orgánicos fueron combinados y la mezcla fue ajustada a pH = 7 mediante la adición de carbonato hidrogenado de amonio de 1.5 M. La mezcla resultante fue lavada con agua (3 x 100mL), los compuestos orgánicos fueron secados sobre Na_2SO_4 y concentrados al vacío para proporcionar el material deseado (20g, 76%) en forma de un sólido amarillo claro el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,49-1,42 (3H, m), 4,54-4,82 (2H, c), 7,86 (1H, d), 8,69 (1H, d), 9,23 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 334.

Intermedio C6: 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato de etilo



- 30 Una solución de 2-[[4-bromo-3-fluorofenil]amino]metilidene]propanodioato de dietilo (90g, 249.88mmol) en éter de difenilo (600mL, 3.79 mol) fue agitada a 240°C por 2.5 h. La mezcla fue dejada para que se enfriara 70°C, los sólidos fueron recogidos por filtración y secados en un horno al vacío para proporcionar el material deseado (50g, 64%) en forma de un sólido blanco el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6 , (100°C)) δ 1,26 - 1,33 (3H, m), 4,25 (2H, c), 7,52 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,48 (1H, s), 12,05 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 314.

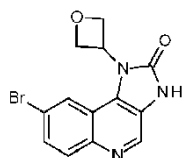
Intermedio C7: 2-[[[4-bromo-3-fluorofenil]amino]metilidene]propanedioato de dietilo



5 Una solución de 4-bromo-3-fluoroanilina (56.6g, 297.87mmol) y 2-(etoximetilidene)propanodioato de 1,3-dietilo (72.45g, 335.06mmol) en EtOH (560mL) fue agitada a 80°C por 4 h. La mezcla de reacción fue dejada para enfriar, los sólidos fueron recogidos por filtración y secados en un horno para proporcionar el material deseado (90g, 84%) as an off-white solid el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,26 (6H, c), 4,14 (2H, c), 4,22 (2H, c), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,57 (1H, dd), 7,64 - 7,7 (1H, m), 8,33 (1H, d), 10,62 (1H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 360.

10 Los intermedios requeridos de 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona fueron preparados mediante ciclización de los intermedios apropiados de carboxamida tal como sigue:

Intermedio H2: 8-Bromo-1-(oxetan-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



15 DBU (2.34mL, 15.64mmol) fue adicionado a 6-bromo-4-(oxetan-3-ilamino)quinolina-3-carboxamida (2.52g, 7.82mmol) y 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinane-2,4,6-triona (0.727g, 3.13mmol) en MeOH (35mL) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por una noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 20% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (0.485g, 19.37%) en forma de un sólido crema. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 5,00 (2H, dd), 5,21 (2H, t), 5,87 - 6,15 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,72 (1H, s), 11,73 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 320, 322.

20 Los siguientes intermedios de 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona fueron preparados de una manera análoga:

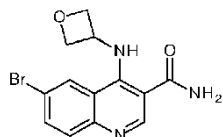
Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio K2 *		8-bromo-7-fluoro-1-[(3S)-oxan-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio L2		8-bromo-7-fluoro-1-[(3R)-oxan-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
* La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 70 h, pero fue todavía incompleta por lo que se agregó un DBU y 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinana-2,4,6-triona y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por otras 3 h.		

Intermedio K2: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,77 - 1,93 (2H, m), 2,10 (1H, d), 2,68 (1H, cd), 3,34 - 3,44 (1H, m), 3,94 (1H, d), 4,08 (1H, dd), 4,18 (1H, t), 4,75 (1H, ddd), 7,94 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,69 (1H, s), 11,63 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 366, 368.

5 Intermedio L2: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,7 - 1,93 (2H, m), 2,10 (1H, d), 2,63 - 2,75 (1H, m), 3,49 - 3,61 (1H, m), 3,84 - 4,03 (1H, m), 4,08 (1H, dd), 4,19 (1H, t), 4,76 (1H, t), 7,95 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,70 (1H, s), 11,66 (1H, s). m/z : ES+ [M+H] $^+$ = 366, 368 *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 366, 368.

Los intermedios apropiados de carboxamida fueron preparados tal como sigue:

Intermedio H3: 6-Bromo-4-(oxetan-3-ilamino)quinolina-3-carboxamida



10 Oxetan-3-amina (0.614g, 8.41mmol) fue adicionada a 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida (2g, 7.00mmol) y DIPEA (2.440mL, 14.01mmol) en DMA (24mL) y la mezcla resultante fue agitada a 100°C por 18 h. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX y eluyendo con NH_3/MeOH de 7M, para proporcionar el material deseado (2.52g, 112%) en forma de un sólido marrón oscuro el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 4,06 - 4,15 (2H, m), 4,16 - 4,20 (2H, m),
15 5,63 - 5,96 (1H, m), 7,16 - 7,2 (3H, m), 7,22 - 7,26 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,93 (1H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 322, 324.

Los siguientes intermedios fueron preparados de una manera análoga a partir de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxamida:

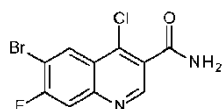
Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio K3 *		6-bromo-7-fluoro-4-[(3S)-oxan-3-il]amino]quinolina-3- carboxamida
Intermedio L3		6-bromo-7-fluoro-4-[(3R)-oxan-3-il]amino]quinolina-3- carboxamida
* La reacción fue agitada a 80°C por una noche.		

20 Intermedio K3: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 (1H, td), 1,59 - 1,79 (2H, m), 2,02 (1H, d), 3,32 - 3,48 (2H, m), 3,68 (1H, dd), 3,87 (1H, dd), 3,9 - 4,01 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,71 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,62 (2H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES-)[M-H] $^-$ = 366.

Intermedio L3: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 (1H, td), 1,67 (2H, ddd), 2,02 (1H, d), 3,32 - 3,5 (2H, m), 3,68 (1H, dd), 3,87 (1H, dd), 3,91 - 4,02 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,71 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,62 (2H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 368, 370.
25

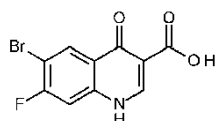
La preparación de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida ha sido descrita anteriormente. La preparación de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxamida se describe a continuación.

Intermedio K4: 6-Bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxamida



DMF (0.5mL) fue adicionada a una suspensión agitada de ácido 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxílico (22.5g, 78.66mmol) en cloruro de tionilo (140g, 1179.85mmol) y la mezcla fue calentada a reflujo por 2 h. La reacción se dejó enfriar, se concentró *al vacío* y el residuo fue destilado de modo azeotrópico dos veces con tolueno para proporcionar a sólido amarillo. Este sólido fue adicionado por porciones a una solución de hidróxido de amonio (147mL, 1179.85mmol) a 0°C. La suspensión blanca fue agitada por 15 minutos luego el sólido fue filtrado, lavado con agua y secado *al vacío* para proporcionar el material deseado (23.80g, 100%) en forma de polvo blanco. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 8,92 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,98 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 304,8.

10 Intermedio K5: ácido 6-Bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxílico

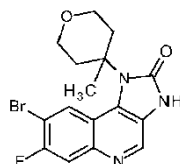


Una solución de hidróxido de sodio (18.34g, 458.44mmol) en agua (100mL) fue adicionada a una suspensión agitada de 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato de etilo (28.8g, 91.69mmol) en EtOH (500mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue luego agitada a 75°C por 2 h, dejado enfriar y el pH fue ajustado a 4 usando ácido clorhídrico de 2N. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado *al vacío* para proporcionar el material deseado (23.30g, 89%) en forma de un polvo blanco. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 14,78 (1H, s), 13,45 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,46 (1H, d), 7,70 (1H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 287,8.

La preparación de 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato de etilo ya ha sido descrita.

Los intermedios requeridos de 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona fueron preparados mediante ciclización de los intermedios apropiados de amino, tal como sigue:

Intermedio I2: 8-Bromo-7-fluoro-1-(4-metiloxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



6-Bromo-7-fluoro-N'-(4-metiloxan-4-il)quinolina-3,4-diamina (1.1g, 3.11mmol) fue adicionada a bis(triclorometil)carbonato (0.553g, 1.86mmol) en DCM (20mL) y la mezcla resultante fue agitada a 30°C por 2 h. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 5% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (0.950g, 80%) en forma de un sólido marrón el cual fue usado sin purificación adicional.

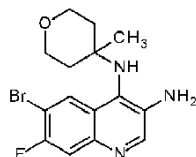
El siguiente intermedio fue preparado de una manera análoga a partir del precursor apropiado:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio M2 *		8-bromo-1-(4-metiloxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
* Trietilamina (1.2 equivalentes) fue adicionada a la mezcla de reacción y la reacción procedió a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue purificada usando una columna SCX con el material deseado eluido con amoníaco de 7M en MeOH.		

Intermedio M2: *Espectro de masas: m/z (ES-)[M-H]⁻ = 362,39.*

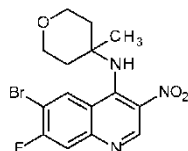
La preparación de los intermedios apropiados de amino se describe a continuación:

Intermedio 13: 6-Bromo-7-fluoro-*N'*-(4-metiloxan-4-il)quinolina-3,4-diamina



- 5 6-Bromo-7-fluoro-*N'*-(4-metiloxan-4-il)-3-nitroquinolin-4-amina (1.215g, 3.16mmol) fue adicionada a polvo de hierro (1.8g) en ácido acético (15mL). La mezcla fue agitada y calentada suavemente con un arma de aire caliente (aproximadamente 60°C) para iniciar la reacción. La fuente de calor fue retirada y la mezcla resultante fue agitada por 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y los sólidos fueron retirados por filtración y descartados. El filtrado fue concentrado al vacío, diluido con agua y extraído con EtOAc. Los compuestos orgánicos fueron secados sobre Na₂SO₄ y concentrados *al vacío* para proporcionar el material deseado (1.10g, 98%) en forma de un sólido marrón el cual fue usado sin purificación adicional.
- 10

Intermedio 14: 6-Bromo-7-fluoro-*N'*-(4-metiloxan-4-il)-3-nitroquinolin-4-amina

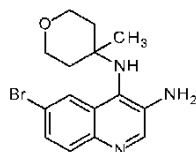


- 15 6-Bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina (1g, 3.27mmol) fue adicionada a una solución de clorhidrato de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (0.596g, 3.93mmol) y DIPEA (1.715mL, 9.82mmol) en DMA (10mL) y la mezcla resultante fue agitada a 100°C por 4 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y el sólido fue recogido por filtración y secado para proporcionar el material deseado (1.215g, 97%) en forma de un sólido marrón el cual fue usado sin purificación adicional.

- 20 La síntesis de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina ha sido reportado en la literatura (e.g. Garcia-Echeverria, C. et al., WO2006122806) y se encuentra disponible como un reactivo comercial (por ejemplo, Aces pharma, Inc -número de orden 74244).

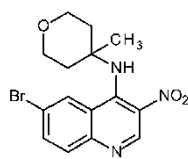
6-Bromo-*N'*-(4-metiloxan-4-il)quinolina-3,4-diamina fue preparada tal como sigue:

Intermedio M3: 6-Bromo-*N'*-(4-metiloxan-4-il)quinolina-3,4-diamina



- 25 Agua (8.35mL) fue adicionada a una mezcla agitada de 6-bromo-*N'*-(4-metiloxan-4-il)-3-nitroquinolin-4-amina (1.07g, 2.92mmol), hierro (0.979g, 17.53mmol) y clorhidrato de amonio (0.109g, 2.05mmol) en EtOH (50.1mL) y la suspensión resultante fue calentada a 105°C por 2 h. La reacción fue filtrada caliente a través de un cojín de Celite, lavando con MeOH, y el filtrado fue evaporado hasta secarse. El sólido crudo fue disuelto en DCM (10mL) y lavado con una solución acuosa sat. de NaHCO₃ (10mL) y salmuera sat. (10mL). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para proporcionar el material deseado (0.850g, 87%) en forma de un sólido naranja pálido. Éste fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (3H, s), 1,51 (2H, d), 1,76 (2H, td), 3,43 (2H, td), 3,73 (2H, dt), 4,15 (1H, s), 5,45 (2H, s), 7,39 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,51 (1H, s).* *Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 336, 338.*
- 30

Intermedio M4: 6-Bromo-*N'*-(4-metiloxan-4-il)-3-nitroquinolin-4-amina

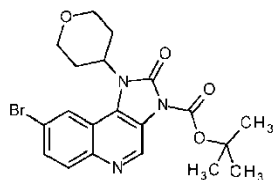


Una solución de 6-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina (1g, 3.48mmol), clorhidrato de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (1.055g, 6.96mmol) y trietilamina (1.939mL, 13.91mmol) en DMF (10mL) fue calentada a 100°C por 1 h en un tubo sellado en un reactor de microondas. La mezcla fue dejada para enfriarse y luego fue vertida agua agitada (50mL) y el precipitado amarillo resultante fue recogido por filtración y secado al vacío para proporcionar el material deseado (1.070g, 84%) en forma de un sólido amarillo. Este fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (3H, s), 1,78 (2H, dt), 1,89 (2H, ddd), 3,51 - 3,64 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,01 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 9,18 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 366, 368.

La síntesis de 6-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina ácido reportada en la literatura (por ejemplo, Garcia-Echeverria, C. et al., WO2005054238) y se encuentra disponible como un reactivo comercial (por ejemplo, Aces Pharma, Inc - order number 74381).

Intermedio N1, 8-bromo-1-(oxan-4-il)-2-oxoimidazo[5,4-c]quinolina-3-carboxilato de *ter*-butilo, usado para la preparación de ejemplo 13 fue preparado tal como se describe a continuación:

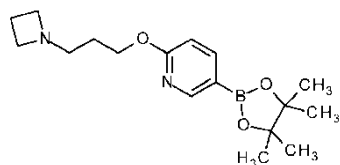
Intermedio N1: *tert*-Butilo 8-bromo-1-(oxan-4-il)-2-oxoimidazo[5,4-c]quinolina-3-carboxilato



Dicarbonato de di-*ter*-butilo (376mg, 1.72mmol) fue adicionado a una mezcla de 8-bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (300mg, 0.86mmol) y trietilamina (0.240mL, 1.72mmol) en DCM (20mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente por 4 h y luego concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 60% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (310mg, 80%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 1,72 (9H, s), 1,81-1,95 (2H, m), 2,92-3,03 (2H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 4,26 (2H, dd), 4,89-4,94 (1H, m), 7,82 (1H d), 8,32- 8,35 (1H, m), 8,39 (1H, s), 9,49 (1H, m). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

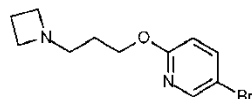
2-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina fueron preparadas tal como sigue:

2-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



Litio *n*-butilo (4.65mL, 11.62mmol) fue adicionado a 2-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-5-bromopiridina (2.1g, 7.74mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.161g, 11.62mmol) en THF (50mL) a -78°C durante un período de 10 minutos y la solución resultante fue agitada a -78°C por 1 h. La reacción fue neutralizada con Na_2SO_4 sat. (10mL) y el disolvente fue retirado *al vacío*. El residuo fue disuelto en DCM (100mL), secado sobre Na_2SO_4 , filtrado y evaporado para proporcionar el material deseado (2.00g, 81%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 319.

2-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-5-bromopiridina



Hidruro de sodio (1.364g, 56.82mmol) fue adicionado a 3-(azetidin-1-il)propan-1-ol (2.62g, 22.73mmol) en THF (20mL) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte y la reacción fue agitada por 10 minutos. 5-Bromo-2-fluoropiridina

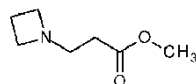
(2.0g, 11.36mmol) fue adicionada y la solución resultante fue agitada agitado por 1 h antes de neutralizarse con agua (20mL) y extraerse con EtOAc (5 x 50mL). Los compuestos orgánicos fueron combinados, secados sobre Na₂SO₄, filtrados y concentrados *al vacío* para proporcionar el material deseado (3.75g, 122%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,80 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,55 (2H, t), 3,18 (4H, t), 4,328 (2H, t), 6,64 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,16 (1H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 271.

3-(Azetidin-1-il)propan-1-ol



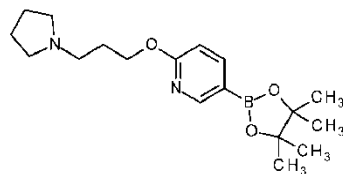
Una solución de hidruro de litio aluminio (2.0 M en THF) (8.38mL, 16.76mmol) diluida en más THF (20mL) fue adicionada a una mezcla de 3-(azetidin-1-il)propanoato de metilo (2g, 13.97mmol) en THF (5mL) gota a gota a 0°C en una atmósfera inerte. La solución resultante fue agitada a 0°C por 1 h luego la mezcla de reacción fue tratada con sulfato de sodio decahidrato y agitada por 30 minutos. El sólido fue retirado por filtración y descartado el filtrado fue evaporado para proporcionar el material deseado (1.240g, 77%) en forma de un aceite incoloro. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,51 - 1,57 (2H, m), 2 - 2,07 (2H, m), 2,6 - 2,66 (2H, m), 3,20 (4H, t), 3,7 - 3,76 (2H, m).

Metilo 3-(azetidin-1-il)propanoato



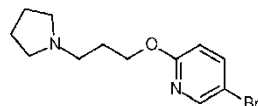
Acrilato de metilo (2.082mL, 23.12mmol) fue adicionado a una solución de azetidina (1.2g, 21.02mmol) en DCM y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente, en una atmósfera inerte por 16 h. La mezcla de reacción fue evaporada y el producto crudo fue purificado mediante FCC, eluido con 25% EtOAc en DCM, para proporcionar el material deseado (2.0g, 66.5%) en forma de un aceite incoloro. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,97 - 2,1 (2H, m), 2,33 (2H, d), 2,67 (2H, d), 3,18 (4H, t), 3,67 (3H, s).

2-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



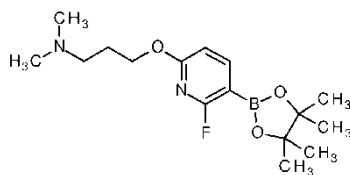
n-Butil-litio (5.68mL, 14.20mmol) fue adicionado gota a gota a una mezcla de 5-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridina (2.7g, 9.47mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.64g, 14.20mmol) en THF (20mL) a -78°C durante un período de 10 minutos en una atmósfera inerte. La mezcla resultante fue dejada para calentarse a temperatura ambiente y agitarse por 12 h. La mezcla de reacción fue neutralizada mediante la adición de una solución acuosa sat. De cloruro de amonio, extraída con EtOAc (2 x 50mL) y la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada para proporcionar el material deseado (3.10g, 99%) en forma de un aceite amarillo. El producto fue usado en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,41(12H, m), 1,77-1,80 (4H, m), 1,95-2,04(2H, m), 2,50-2,58 (4H, m), 2,62 (2H, t), 4,37 (2H, t), 6,69 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,52 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 251.

5-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridina



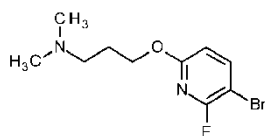
Hidruro de sodio (0.591g, 14.77mmol) fue adicionado por porciones a una solución de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (1.615g, 12.50mmol) en THF (20mL) a 0°C luego se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. 5-Bromo-2-fluoropiridina (2g, 11.36mmol) fue adicionada y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 h antes de neutralizarse mediante la adición de una solución acuosa sat. de cloruro de amonio. La unidad fue extraída con EtOAc (2 x 100mL), la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada para proporcionar un sólido amarillo pálido. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de presión de 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (2.70g, 83%) en forma de un sólido amarillo. *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 285.

3-[6-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi-N,N-dimetilpropan-1-amina



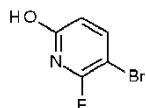
Una solución de *n*-butillito (0.693g, 10.83mmol) en *n*-hexano (4.33mL) fue adicionada a una mezcla agitada de 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (2g, 7.22mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.014g, 10.83mmol) en THF (20mL) a -78°C durante un período de 20 minutos en una atmósfera inerte. La mezcla resultante fue dejada para calentarse a temperatura ambiente y fue agitada por 2 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con solución sat. de NaHCO₃ y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (2.50g, 107%). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 325.

3-(5-Bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina



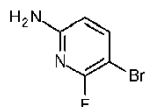
Diazena-1,2-dicarboxilato de (*E*)-diisopropilo (15.80g, 78.13mmol) fue adicionado gota a gota a 3-(dimetilamino)propan-1-ol (8.06g, 78.13mmol), 5-bromo-6-fluoropiridin-2-ol (10g, 52.09mmol) y trifenilfosfina (20.49g, 78.13mmol) en DCM (150mL) enfriada a 0-5°C en una atmósfera inerte. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente por 16 h luego el disolvente retirado a presión reducida. El residuo fue diluido con EtOAc (50mL) y el sólido fue retirado por filtración y descartado. El filtrado fue acidificado con cloruro de hidrógeno en dioxano. El sólido fue recogido por filtración y luego disuelto en una solución acuosa sat. de Na₂CO₃ (200mL) y extraído con EtOAc (3 x 100mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas *al vacío* para proporcionar el material deseado (9.00g, 62.3%). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,89 - 1,98 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,34 (2H, t), 4,30 (2H, t), 6,53 (1H, d), 7,74 (1H, t). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 277.

5-Bromo-6-fluoropiridin-2-ol



Una solución de nitrito de sodio (21.67g, 314.13mmol) en agua (150mL) fue adicionada gota a gota a una mezcla agitada de 5-bromo-6-fluoropiridin-2-amina (50g, 261.78mmol) y ácido sulfúrico (1.2mL, 22.51mmol) en agua (750mL) a 0-5°C. La suspensión resultante fue agitada por 48 h a temperatura ambiente y luego el precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua (200mL) y secado *al vacío* para proporcionar el material deseado (40.0g, 80%) en forma de un sólido amarillo pálido, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 6,55 (1H, d), 8,00 (1H, t), 11,71 (1H, s a). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 192.

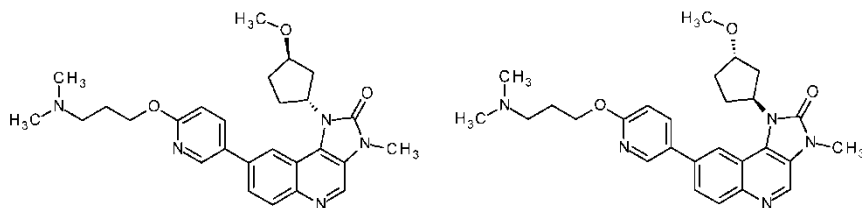
5-bromo-6-fluoropiridin-2-amina



NBS (50.0g, 280.99mmol) se adicionó lentamente a 6-fluoropiridin-2-amina (30g, 267.61mmol) en MeCN (300mL) enfriado a 10-20°C durante un período de 30 minutos. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente por 60 minutos luego el disolvente fue retirado a presión reducida. El residuo fue diluido con agua, el precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua (200mL) y secado *al vacío* para proporcionar el material deseado (50.0g, 98%) en forma de un sólido blanco, el cual fue usado sin purificación adicional. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 6,29 (1H, d), 6,57 (2H, s a), 7,65 (1H, t). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 191.

Ejemplos 25 & 26

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona y 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona



Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (26.1mg, 0.03mmol) fue adicionado a 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla de 1:1) (250mg, 0.66mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropán-1-amina (244mg, 0.80mmol) y Cs₂CO₃ (433mg, 1.33mmol) en 1,4-dioxano (20mL) y agua (5mL) y la mezcla resultante fue agitada a 100°C por 2 h. La mezcla de reacción fue vertida a agua (25mL), extraída con DCM (2 x 50mL), la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada para proporcionar un residuo amarillo. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, sílice de 5 µm, diámetro de 19mm, longitud de 150mm), usando mezclas polares de agua en disminución (que contienen 0.1% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el material deseado en forma de una mezcla racémica (175mg, 53.3%) en forma de un sólido blanco. La optimización sobre la columna Agilent 1100, AD, (sílice de 20 micras µm, 4.6mm de diámetro, 250mm de longitud) mostró que MeCN/MeOH/TEA, 95/05/0.1 proporcionaría la mejor separación. Este procedimiento fue usado para la purificación mediante HPLC preparativa. La mezcla racémica (130mg, 0.27mmol) fue disuelta en EtOH (10mL) y separada usando HPLC preparativa sobre una columna AD (sílice de 20 µm, 50mm de diámetro, 250mm de longitud), fueron requeridas dos inyecciones para preparar toda la muestra. Las fracciones mezcladas fueron sometidas a una segunda separación usando el procedimiento anterior y las fracciones que contienen enantiómeros puros deseados fueron evaporadas para proporcionar los materiales deseados. Este procedimiento proporcionó fracciones mezcladas que fueron re-purificadas usando las mismas condiciones. Las fracciones que contenían los isómeros separados fueron evaporadas hasta secarse:

Ejemplo 25: Isómero 1 (58 mg)

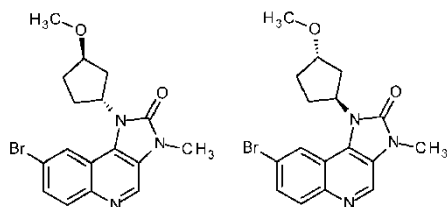
Espectro de RMN: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,87 - 1,98 (1H, m), 2,04 (3H, dt), 2,33 (8H, s), 2,47 - 2,64 (3H, m), 2,72 (1H, ddd), 3,36 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,09 - 4,21 (1H, m), 4,43 (2H, t), 5,59 (1H, c), 6,88 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 8,22 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,70 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 476.

Ejemplo 26: Isómero 2 (58 mg)

Espectro de RMN: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 1,94 (1H, m), 1,99 - 2,11 (3H, m), 2,32 (8H, s), 2,46 - 2,64 (3H, m), 2,66 - 2,83 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,17 (1H, m), 4,43 (2H, t), 5,44 - 5,72 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 8,22 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,70 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 476.

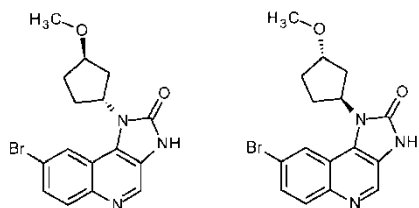
La preparación de 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (1:1 mixture) se describe a continuación:

Intermedio O1: 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)



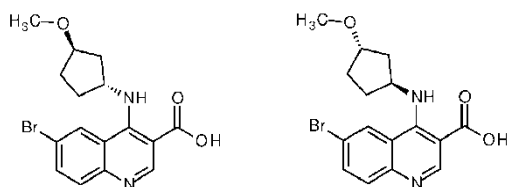
Una mezcla de ácido 6-bromo-4-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico : ácido 6-bromo-4-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1) (13g, 35.8mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1.16g, 3.60mmol), yodometano (7.645g, 53.86mmol) e hidróxido de sodio (2.15g, 53.75mmol) en DCM (600mL) y agua (380mL) fue agitada a temperatura ambiente por una noche. La solución resultante fue concentrada al vacío para retirar los compuestos orgánicos y los sólidos recogidos por filtración, lavados con agua (5x10mL) y secados en un horno al vacío para proporcionar el material deseado (mezcla racémica) (9.8g, 73%) as a off-white solid. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,81-1,87 (1H, m), 2,33-2,51 (4H, m), 2,45-2,51 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,49 (3H, s), 4,02-4,21 (1H, m), 5,40 (1H, p), 7,73 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,91 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 375,9.

Intermedio O2: 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)



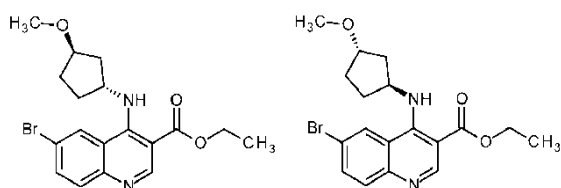
- 5 Una mezcla de ácido 6-bromo-4-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico : ácido 6-bromo-4-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1) (17g, 46.54mmol), trietilamina (14.1g, 139.34mmol) en DMF (270mL) fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. Fosforazidato de difenilo (25.6g, 93.02mmol) fue adicionado gota a gota con agitación y la solución fue agitada a temperatura ambiente por otros 20 minutos antes de calentarse a 60°C por 1 h. La reacción fue dejada para enfriarse y concentrada al vacío. El residuo fue diluido con agua (300mL), los sólidos fueron recogidos por filtración y secados en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (en forma de una mezcla racémica) (13g, 77%) en forma de un sólido blancuzco. Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 362,2.

Intermedio O3: ácido 6-bromo-4-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico acid: 6-bromo-4-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1)



- 15 Hidróxido de sodio de 2N (150mL) fue adicionado a una mezcla de 6-bromo-4-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo : 6-bromo-4-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo (mezcla 1:1) (18.6g, 47.2mmol) en MeOH (500mL) y agua (100mL) y la solución resultante fue agitada por 15 h a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada al vacío y el residuo fue diluido con agua (300mL). El valor de pH de la solución fue ajustado a 5 con ácido clorhídrico de 2N, los sólidos fueron recogidos por filtración y secados en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (en forma de mezcla racémica) (17.1g) en forma de un sólido blancuzco. Espectro de RMN: ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,60-1,71 (2H, m), 1,81-1,88 (1H, m), 1,96-2,02 (1H, m), 2,03- 2,10 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,91-3,96 (1H, m), 4,51-4,72 (1H, m), 7,77 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,85 (1H, s), 13,30 (1H, s a). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365,2.

- 25 Intermedio O4: 6-bromo-4-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato: etilo 6-bromo-4-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo (mezcla 1:1)



- 30 Una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo (15g, 47.69mmol), (trans)-3-metoxiciclopentan-1-amina (mezcla racémica) (8.09g, 26.68mmol) y DIPEA (19.68g, 152.27mmol) en DMA (100mL) fue agitada a 80°C por 4 h en una atmósfera inerte. La reacción fue neutralizada mediante la adición de agua (500mL), los sólidos fueron recogidos por filtración y secados en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (en forma de una mezcla racémica) (18.6 g) en forma de un sólido marrón claro. Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 393, 395. La preparación de etilo 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato ha sido descrita anteriormente.

Ejemplo 27

7-Fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo [4,5-*c*] quinolin-2-ona

5

10

28*	
-----	--

29		3-metil-1-[(3<i>S</i>)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-<i>c</i>]quinolin-2-ona
----	---	--

30		3-metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoksi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
----	---	--

31		3-metil-1-[(3<i>S</i>)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-<i>c</i>]quinolin-2-ona
----	---	---

Ejemplo	Estructura	Nombre
32		3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
33*		1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
34		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
35**		1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
36*		1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
37**		3-metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
38**		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
39*		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
* La reacción fue realizada en DMF entre 0°C y temperatura ambiente. ** La reacción fue realizada en DMA a 50°C.		

Ejemplo 28: Espectro de RMN: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,67-1,96 (6H, m), 2,44-2,55 (6H, m), 2,78-3,03 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,84-3,88 (1H, m), 4,38 (2H, t), 5,13 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,12 (1H, dd), 8,20 (1H, dd), 8,43 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,88 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

5 **Ejemplo 29:** Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,68 - 1,86 (6H, m), 1,95 (2H, p), 2,10-2,19 (1H, d), 2,51 - 2,75 (7H, m), 3,35-3,49 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,08-4,18 (1H, m), 4,22 (1H, t), 4,38 (2H, t), 4,90-5,03 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,15-8,20 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,90 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

10 **Ejemplo 30:** Espectro de RMN: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,67-1,73 (4H, m), 1,90-1,98 (4H, m), 2,39-2,46 (4H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,72 (2H, ddd), 3,52 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,06 (2H, dd), 4,38 (2H, t), 5,13-5,16 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,91 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

15 **Ejemplo 31:** Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,38-1,50 (6H, m), 1,83-1,95 (4H, m), 2,13-2,18 (1H, m), 2,35-2,43 (6H, m), 2,62-2,75 (1H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,94 (1H, d), 4,13-4,27 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,90-5,02 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,13-8,18 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,90 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502.

20 **Ejemplo 32:** Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,35-1,58 (6H, m), 1,85-1,98 (4H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,21-2,50 (6H, m), 2,60-2,80 (1H, m), 3,33-3,48 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,89-3,97 (1H, m), 4,10-4,28 (2H, m), 4,30-4,38 (2H, m), 4,90 -5,08 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,93-8,0 (1H, m), 8,13-8,22 (2H, m), 8,35 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,94 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502,3.

Ejemplo 33: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,32-1,45 (2H, m), 1,45-1,51 (4H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,31-2,51 (6H, m), 2,81-2,83(2H, m), 2,97-3,11 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,84-3,91 (1H, m), 4,36 (2H, t), 5,10-5,17 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,43 (1H, s), 8,68 (1H, d), 8,89 (1H,s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502.

25 **Ejemplo 34:** Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,78-1,85 (4H, m), 2,05-2,18 (3H, m), 2,66-2,80 (3H, m), 3,36-3,49 (8H, m), 3,94 (1H, d), 4,12-4,35 (2H, m), 4,38 (2H, t), 4,94-4,98 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,13-8,20 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,90 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474,3.

30 **Ejemplo 35:** Espectro de RMN: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,64 - 1,75 (4H, m), 1,94 (2H, p), 2,45 (3H, d), 2,53 - 2,58 (3H, m), 2,75 - 2,88 (2H, m), 2,94 - 3,08 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,87 (1H, p), 4,39 (2H, t), 5,08 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,09 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 8,43 (1H, d), 8,65 (1H, s), 8,67 (1H, d), 11,50 (1H, s). m/z : ES+ [M+H] $^+$ = 474. Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474.

Ejemplo 36: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,38 (2H, d), 1,46-1,53 (4H, m), 1,85-1,92 (4H, m), 2,27-2,42 (6H, m), 2,67-2,80 (2H, m), 3,52 (2H, t), 4,08 (2H, dd), 4,33 (2H, t), 5,10 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,65 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 488.

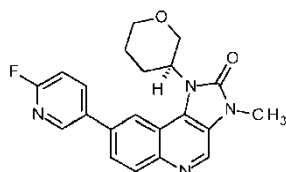
Ejemplo 37: *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (2H, d), 1,50 (4H, c), 1,92 (4H, dc), 2,3 - 2,45 (6H, m), 2,66 - 2,8 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,07 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,09 - 5,2 (1H, m), 6,96 - 6,99 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,18 - 8,21 (1H, m), 8,44 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,90 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502,46.

5 **Ejemplo 38:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,74 (2H, p), 1,96 (2H, p), 2,47 (2H, t), 2,78 - 2,87 (2H, m), 3,01 (2H, cd), 3,10 (4H, t), 3,21 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,87 (1H, p), 4,35 (2H, t), 5,08 - 5,18 (1H, m), 6,93 - 6,97 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,18 - 8,21 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,65 - 8,68 (1H, m), 8,88 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474,43.

10 **Ejemplo 39:** *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,74-1,78(2H, m), 1,81-1,93(2H, m), 2,00-2,09(2H, m), 2,65-2,77(4H, m), 3,31-3,36(4H, m), 3,51 (3H, s), 3,58(2H, t), 4,04-4,09(2H, m), 4,34(2H, t), 5,14 (1H, p), 6,97(1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 8,20(1H, dd), 8,22(1H, s), 8,66 (1H, d), 8,90(1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474.

Los intermedios requeridos de fluoro para los ejemplos 27 – 39, ya han sido descritos o fueron preparados a partir de los intermedios apropiados de bromo, tal como se describe a continuación.

15 Intermedio P: 8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona



20 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.160g, 0.14mmol) fue adicionado a 8-bromo-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (1g, 2.76mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0.506g, 3.59mmol) y Cs_2CO_3 (1.799g, 5.52mmol) en 1,4-dioxano (23mL) y agua (3mL) bajo nitrógeno. La mezcla resultante fue agitada a 100°C por 3 h luego se dejó enfriar y el disolvente fue retirado a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 7% de MeOH en DCM para proporcionar el material deseado (0.905g, 87%) en forma de un sólido amarillo. *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,83-1,86 (2H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,49-2,64 (1H, m), 3,38-3,41 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,93 (1H, d), 4,15-4,26 (2H, m), 4,91-5,10 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,44 (1H, td), 8,72 (1H, d), 8,96 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 379,1.

25 Los siguientes intermedios de fluoro fueron preparados de una manera análoga a partir de ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico y los intermedios apropiados de bromo cuya síntesis ya han sido descritas:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio Q		8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio R *		7-fluoro-8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(cis-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio S **		8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(cis-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio T **		8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio U ***		8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(cis-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
* La reacción fue agitada a 80°C por 2 h. ** La reacción fue realizada usando cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) en calidad del catalizador y fue agitada a 90°C por 2 h. *** La reacción fue realizada con una mezcla 1:2 de tetracloropaladato de sodio y ácido 3-(di-ter-butilfosfino)propano-1-sulfónico (0.05 M en agua) en calidad del catalizador y el ligando y K₂CO₃ como la base. La reacción fue agitada a 80°C por 3 h.		

Intermedio Q: *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,80-1,83 (2H, m), 2,15-2,18 (1H, m), 2,49-2,73 (1H, m), 3,37-3,41 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,93 (1H, d), 4,16-4,26 (2H, m), 4,90-5,10 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,45 (1H, td), 8,71 (1H, d), 8,95 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379.

- 5 Intermedio R: *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 2,76 - 2,81 (2H, m), 2,91 - 3,05 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,78-3,82 (1H, m), 5,07-5,10 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,32 (1H, td), 8,45 (d), 8,59 (1H, s), 8,95 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 397.

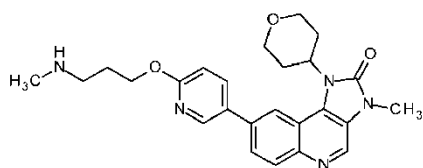
- 10 Intermedio S: *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,83 (2H, s), 3,01 (2H, d), 3,20 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,86 (1H, s), 5,07 - 5,18 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,49 (2H, d), 8,75 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 379.

Intermedio T: *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,90-1,96 (2H, m), 2,65-2,79 (2H, s), 3,65 (2H, t), 4,01-4,11 (2H, m), 5,06-5,14 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 8,02 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,44-8,50 (2H, m), 8,71 (1H, s), 8,75 (1H, dd), 11,75 (1H, s a). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365.

- 15 Intermedio U: *Espectro de RMN*: ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,71 - 2,84 (3H, m), 2,97 - 3,09 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,86 (1H, p), 5,09 (1H, dd), 7,35 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 8,07 (1H, d), 8,42 - 8,5 (2H, m), 8,63 (1H, s), 8,73 (1H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 365, 367.

Ejemplo 40

3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona



- 5 Hidruro de sodio (50.7mg, 2.11mmol) fue adicionado a (3-hidroxipropil)(metil)carbamato de *ter-butilo* (200mg, 1.06mmol) en DMF (5mL) a temperatura ambiente bajo aire. La solución resultante fue agitada por 1 h luego 8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (200mg, 0.53mmol) fue adicionada y la solución
- 10 resultante fue agitada a temperatura ambiente por una noche. La mezcla de reacción fue neutralizada con agua (20mL), extraída con EtOAc (5 x 20mL), las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con agua (3 x 50mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada para proporcionar a sólido blanco (262mg, 91%). Este material fue disuelto en DCM (10mL) y TFA (5mL, 64.90mmol) fue adicionado. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h, luego el disolvente fue retirado *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa
- 15 (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, sílice de 5µm, 19mm de diámetro, 150mm de longitud), usando mezclas polares de agua en disminución (que contienen 0.1% de NH₄HCO₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el material deseado (60.0mg, 27.7%) en forma de un sólido blanco. *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,86-1,94 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,08 (2H, t), 2,71 (2H, dd), 3,52 (3H, s), 3,58 (2H, t), 4,05 (2H, dd), 4,36 (2H, t), 5,15 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,90 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 448.

Los siguientes compuestos fueron preparados de una manera análoga a partir de (3-hidroxipropil)(metil)carbamato de *ter-butilo* y el intermedio apropiados de fluoro.

Ejemplo	Estructura	Nombre
41		3-metil-8-[6-(3-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il)-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
42		1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il)imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
43*		3-metil-8-[6-[3-(3-(metilamino)propoxi)-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
* La reacción inicial de desprotonización y de desplazamiento fue realizada en THF.		

- 20 **Ejemplo 41:** *Espectro de RMN*: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,79-1,84 (2H, m), 2,06-2,21 (3H, m), 2,67 (3H, s), 2,68-2,80 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,40-3,60 (5H, m), 3,94 (1H, d), 4,12-4,25 (2H, m), 4,43 (2H, t), 5,20 (1H, p), 7,08 (1H, d), 8,10 (1H,d), 8,19-8,28 (1H, m), 8,40 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,06 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 448,2.

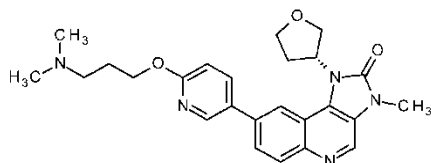
Ejemplo 42: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,82-1,92 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,77-2,88 (2H, m), 3,00 (2H, c), 3,21 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,87 (1H, p), 4,38 (2H, t), 5,10 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,89 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

Ejemplo 43: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,84 (2H, m), 2,10 (3H, m), 2,70 (4H, m), 3,10 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,18 (2H, m), 4,43 (2H, t), 5,02 (1H, s a), 7,03 (1H, d), 8,03 - 9,01 (6H, m). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448,2.

La preparación de los intermedios requeridos de fluoro para los ejemplos 40 - 43 ya ha sido descrita.

Ejemplo 44

Sal de ácido metanosulfónico de 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



N,N -Dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (106 mg, 0.34 mmol), 2M K_2CO_3 (0.718 mL, 1.44 mmol) y 8-bromo-3-metil-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (100 mg, 0.29 mmol) fueron suspendidas en dioxano (3 mL) y luego desgasificadas con nitrógeno. A esta suspensión fue adicionado dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno] paladio (II) (18.72 mg, 0.03 mmol) y la suspensión resultante fue calentada en un vial sellado de microondas a 80°C por 1 h. La reacción fue repartida entre agua y DCM y la capa orgánica fue concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% de amoníaco metanólico en DCM, para proporcionar el compuesto deseado (90 mg). El material deseado puede aislarse como una sal de ácido metanosulfónico disolviendo el material aislado en DCM (10 mL) luego adicionando ácido metanosulfónico de 1M en DCM (0.201 mL, 0.20 mmol) y mezclando la mezcla a temperatura ambiente por 1h. El disolvente fue retirado *al vacío* y el sólido fue triturado en Et_2O para proporcionar la sal de ácido metanosulfónico en forma de un sólido beige (64.0 mg). Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,08 - 2,24 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,33 - 2,46 (1H, m), 2,54 (1H, s), 2,83 (6H, s), 3,18 - 3,29 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,09 - 4,23 (2H, m), 4,27 (1H, td), 4,42 (2H, t), 5,79 - 5,9 (1H, m), 7,00 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 8,26 (1H, dd), 8,61 (1H, d), 8,71 (1H, dd), 8,94 (1H, s), 9,34 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

Los siguientes compuestos fueron preparados de una manera análoga a partir del intermedio apropiado de bromo.

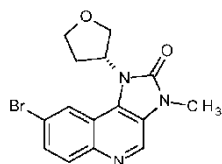
Ejemplo	Estructura	Nombre
45		Sal de ácido metanosulfónico de 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
46		Sal de ácido metanosulfónico de 1-ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Ejemplo 45: Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,11 - 2,21 (2H, m), 2,29 - 2,33 (3H, m), 2,32 - 2,46 (1H, m), 2,52 - 2,6 (1H, m), 2,83 (6H, s), 3,21 - 3,28 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,12 - 4,23 (2H, m), 4,27 (1H, td), 4,42 (2H, t), 5,79 - 5,9 (1H, m), 7,00 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,61 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,33 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

Ejemplo 46: *Espectro de RMN (base libre):* ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,39 (3H, d), 1,92 - 2,01 (1H, m), 2,01 - 2,11 (1H, m), 2,34 (6H, s), 2,43 (1H, dd), 2,51 - 2,61 (2H, m), 2,73 (1H, dd), 3,24 (2H, pd), 3,58 (3H, s), 5,31 - 5,41 (1H, m), 5,43 - 5,53 (1H, m), 6,89 (1H, dd), 7,78 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 8,18 - 8,22 (1H, m), 8,32 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,69 (1H, s). *Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico):* ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,76 - 2,01 (2H, m), 2,08 - 2,22 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,41 - 2,49 (2H, m), 2,83 (6H, s), 3,09 (2H, pd), 3,18 - 3,28 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,42 (2H, t), 5,51 (1H, p), 7,01 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,69 (1H, dd), 8,89 (1H, s), 9,34 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 432.

Los intermedios de bromo requeridos para la preparación de ejemplos 44-46 fueron preparados tal como se describe a continuación:

10 Intermedio V1: 8-Bromo-3-metil-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Bromuro de tetrabutilamonio (0.222 g, 0.69 mmol) fue adicionado a 8-bromo-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (2.3 g, 6.88 mmol), yoduro de metilo (1.291 mL, 20.65 mmol) y NaOH (0.551 g, 13.77 mmol) en DCM (65 mL) y agua (39 mL) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por una noche. El disolvente fue retirado a presión reducida y el producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 2 a 5% de MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado en forma de un sólido amarillo (1.80 g, 75 %). *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 2,41-2,49 (1H, m), 2,59-2,65 (1H, m), 3,62 (3H, s), 4,00-4,06 (1H, m), 4,21-4,48 (2H, m), 4,49-4,52 (1H, m), 5,69-5,77 (1H, m), 7,69 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,74 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

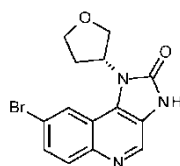
20 Los siguientes compuestos fueron preparados de una manera análoga a partir del intermedio apropiado:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio W1		8-bromo-3-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio X1		8-bromo-1-ciclobutil-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Intermedio W1: *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,40 - 2,48 (1H, m), 2,58 - 2,67 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,19 - 4,28 (2H, m), 4,46 - 4,51 (1H, td), 5,68 - 5,76 (1H, m), 7,72 (1H, d), 8,07 (1H, d), 8,67 (1H, d), 8,76 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 348.

25 Intermedio X1: *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,95 - 2,12 (2H, m), 2,52 - 2,59 (2H, m), 3,17 - 3,28 (2H, m), 3,59 (3H, s), 5,18 - 5,27 (1H, m), 7,8 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,70 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 332.

Intermedio V2: 8-Bromo-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



- 5 Trietilamina (2.60 mL, 18.69 mmol) fue adicionada a ácido 6-bromo-4-[[[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]amino]quinolina-3-carboxílico (2.1 g, 6.23 mmol) en DMF (30 mL) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. Fosforazidato de difenilo (3.43 g, 12.46 mmol) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 60°C por una noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua (300 mL) y los sólidos fueron recogidos por filtración para proporcionar el material deseado en forma de un sólido amarillo (2.0 g, 96 %). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 2,42-2,45 (2H, m), 3,85-3,90 (1H, m), 4,05-4,16 (2H, m), 4,16-4,25 (1H, m), 5,62-5,72 (1H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,68 (1H, s), 8,73 (1H, s), 11,84 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 334.

Los siguientes compuestos fueron preparados de una manera análoga a partir del intermedio apropiado

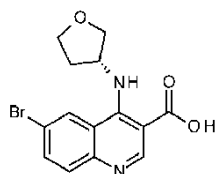
Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio W2		8-bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio X2		8-bromo-1-ciclobutil-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

10

Intermedio W2: *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 334.

Intermedio X2: *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 318.

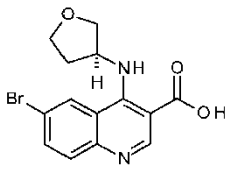
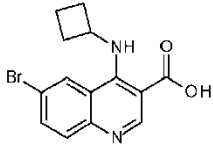
Intermedio V3: ácido 6-bromo-4-[[[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]amino]quinolina-3-carboxílico



- 15 Hidróxido de sodio (0.657 g, 16.43 mmol) fue adicionado a 6-bromo-4-[[[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo (3g, 8.21 mmol) en THF (60 mL) y agua (30 mL) y la mezcla resultante fue agitada a 60°C por una noche. El componente acuoso fue retirado a presión reducida y la solución restante fue ajustada a pH 6 con HCl de 2 M. Los sólidos fueron recogidos por filtración y secados en un horno para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (2.1 g, 76%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, MeOH- d_4) δ 2,05-2,08 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 3,72-3,93 (4H, m), 4,83-5,01 (1H, m) 7,09 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,55 (1H, s), 8,95 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 339.
- 20

Los siguientes compuestos fueron preparados de una manera análoga a partir del intermedio apropiado

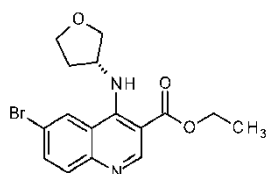
Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio W3		Ácido 6-bromo-4-[[[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]amino]quinolina-3-carboxílico

Intermedio	Estructura	Nombre
		
Intermedio X3		Ácido 6-bromo-4-(ciclobutilamino)quinolina-3-carboxílico

Intermedio W3: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,95 - 2,05 (1H, m), 2,31 - 2,41 (1H, m), 3,79 - 3,87 (2H, m), 3,89 - 3,95 (2H, m), 4,82 - 4,92 (1H, m), 7,78 (1H, d), 7,92 - 7,94 (1H, m), 8,44 (1H, d), 8,90 (1H, s), 13,3 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 337.

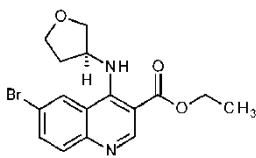
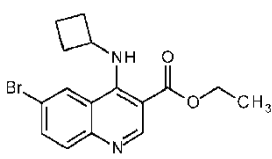
- 5 Intermedio X3: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,81 - 1,95 (3H, m), 2,01 - 2,15 (3H, m), 4,53 - 4,55 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,89 (1H, s), 13,27 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 321.

Intermedio V4: 6-bromo-4-[[*(3R)*-tetrahydrofuran-3-il]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo



- 10 DIPEA (7.77 mL, 44.51 mmol) fue adicionada a 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato de etilo (3.5 g, 11.13 mmol) y (*R*)-tetrahydrofuran-3-amina (1.939 g, 22.25 mmol) en DMF (40 mL) y la mezcla resultante fue agitada a 100°C por una noche. La mezcla de reacción fue enfriada, filtrada y el sólido fue secado en un horno para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (3.00 g, 73.8 %). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, MeOH- d_4) δ 1,35 (3H, t), 1,96-2,01 (1H, m), 2,33-2,38 (1H, m), 3,73 (2H, m), 3,94 (2H, m), 4,67 (1H, m), 7,77-7,89 (2H, m), 8,50 (1H, s), 8,75 (1H, d), 8,87 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365.
- 15

Los siguientes compuestos fueron preparados de una manera análoga a partir del intermedio apropiado.

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio W4		6-bromo-4-[[<i>(3S)</i> -tetrahydrofuran-3-il]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo
Intermedio X4 *		6-bromo-4-(ciclobutilamino)quinolina-3-carboxilato de etilo

Intermedio	Estructura	Nombre
* La reacción fue agitada a 60°C por 16 h.		

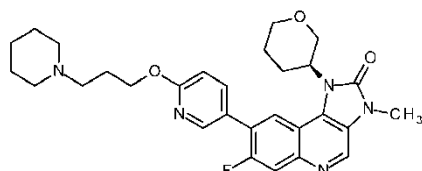
Intermedio W4: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (3H, t), 2,12 - 2,19 (1H, m), 2,48 - 2,55 (1H, m), 3,87 - 4,04 (2H, m), 4,12 (2H, td), 4,43 (2H, c), 4,76 - 4,86 (1H, m), 7,80 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,34 (1H, d), 9,14 (1H, s), 9,64 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365.

- 5 Intermedio X4: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (3H, t), 1,77 - 2,01 (2H, m), 2,16 - 2,31 (2H, m), 2,58 - 2,71 (2H, m), 4,45 (3H, m), 7,74 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 8,23 (1H, d), 9,09 (1H, s), 9,57 (1H, d) *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 349.

La preparación de etilo 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato ha sido descrita anteriormente.

Ejemplo 47

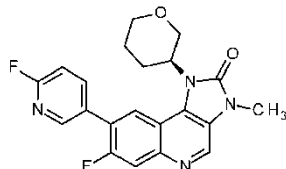
- 10 Sal de ácido 7-fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona metanosulfónico



- 15 3-(Piperidin-1-il)propan-1-ol (43.4 mg, 0.30 mmol) en THF (0.5 mL) fue adicionado gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio (24.22 mg, 0.61 mmol) en THF (0.5 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue agitada por 10 minutos bajo nitrógeno luego 7-fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (100 mg, 0.25 mmol) en DMF (1.5 mL) fue adicionada y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por una noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (40 mL), lavada dos veces con agua (20 mL), la capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada para proporcionar un producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 4% de amoníaco metanólico de 2N en DCM, para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (80 mg, 61.0 %). El material aislado (79 mg) fue disuelto en DCM (2 mL) y fue adicionado ácido metanosulfónico (16.07 mg, 0.17 mmol) en DCM. La solución fue evaporada hasta secarse para proporcionar la sal de ácido metanosulfónico del material deseado en forma de un sólido amarillo pálido (97 mg). *Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico)*: ^1H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (1H, dd), 1,55 - 1,92 (6H, m), 2,06 - 2,26 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,59 - 2,77 (1H, m), 2,82 - 3,03 (2H, m), 3,19 - 3,29 (2H, m), 3,38 (2H, td), 3,49 (5H, s), 3,84 - 3,95 (1H, m), 4,12 (1H, dd), 4,19 (1H, t), 4,44 (2H, t), 4,76 - 5,07 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,11 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,54 (1H, s), 8,95 (1H, s), 9,01 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 520,2

7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona fue preparada tal como se describe a continuación:

- 30 Intermedio K4: 7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



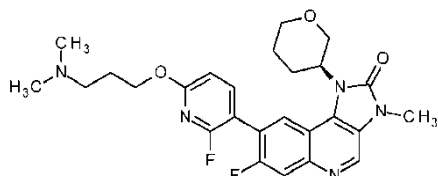
- 35 8-Bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (250 mg, 0.66 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (120 mg, 0.85 mmol) y K_2CO_3 de 2M (1 mL, 2.00 mmol) fueron suspendidos en 1,4-dioxano (3 mL), desgasificados, luego [Pd-118] (22 mg, 0.03 mmol) fue adicionado. La reacción fue calentada a 80°C por 1 h bajo nitrógeno luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (50 mL), luego fue lavada con agua (2 x 25 mL), salmuera, la fase orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 4% de amoníaco metanólico 2N en DCM, para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blancuzco (205 mg, 79 %). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ 1,71 - 1,87 (2H, m), 2,14 (1H, d), 2,57 - 2,76 (1H, m), 3,32 - 3,42 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,90 (1H, d), 4,06 - 4,16 (1H,

m), 4,21 (1H, t), 4,79 - 5,1 (1H, m), 7,36 - 7,54 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,37 (1H, tt), 8,62 (1H, s), 8,95 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 397.

La preparación de 8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona ha sido descrita anteriormente.

5 Ejemplo 48

Sal de ácido 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



10 Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (103 mg, 0.13 mmol) fue
adicionado a 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (468
mg, 1.44 mmol), 8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (500 mg, 1.32 mmol) y
carbonato de cesio (1285 mg, 3.95 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (2.5 mL). La mezcla resultante fue agitada a
80°C por tres h, luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (100 mL), lavada dos veces con
15 agua (50 mL), la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para proporcionar producto crudo. El
producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 4% de amoníaco metanólico de 2N en DCM,
para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (130 mg, 19.87 %). El material también puede
aislarse en forma de la sal de ácido metanosulfónico disolviendo en DCM y tratando con 1 - 1.1 equivalentes de ácido
metanosulfónico, luego concentrando la mezcla *al vacío* y triturando el residuo con Et₂O. *Espectro de RMN (base*
20 *libre)*: ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,77 (2H, t), 1,89 (2H, p), 2,11 (1H, d), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,54 - 2,72
(1H, m), 3,33 - 3,42 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,89 (1H, d), 4,08 (1H, dd), 4,23 (1H, t), 4,33 (2H, t), 4,85 (1H, s), 6,98 (1H,
dd), 7,93 (1H, d), 8,11 - 8,24 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,93 (1H, s). *Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico)*: ¹H
RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,66 - 1,89 (2H, m), 2,04 - 2,26 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,59 - 2,7 (1H, m), 2,84 (6H, d),
3,22 - 3,43 (3H, m), 3,50 (3H, s), 3,88 (1H, d), 4,03 - 4,15 (1H, m), 4,22 (1H, t), 4,39 (2H, t), 4,85 (1H, t), 7,01 (1H, d),
7,96 (1H, d), 8,17 - 8,26 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,96 (1H, s), 9,35 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 498.

25 Los siguientes compuestos fueron preparados de una manera análoga a partir del intermedio apropiados.

Ejemplo	Estructura	Nombre
49		Sal de ácido metanosulfónico de 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
50		Sal de ácido metanosulfónico de 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
51		Sal de ácido metanosulfónico de 1-ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
52		Sal de ácido metanosulfónico de 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Ejemplo 49: Espectro de RMN (base libre): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,82 - 1,95 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,36 (3H, t), 2,52 - 2,59 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,87 (1H, d), 4,11 (2H, dd), 4,21 (1H, d), 4,31 (2H, t), 5,76 (1H, s), 6,94 (1H, dd), 7,81 (1H, dt), 8,13 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 8,94 (1H, s). Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,08 - 2,25 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,32 - 2,42 (1H, m), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,84 (6H, s), 3,2 - 3,28 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,8 - 3,97 (1H, m), 4,03 - 4,17 (2H, m), 4,22 (1H, td), 4,38 (2H, t), 5,64 - 5,97 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,59 (1H, s), 8,96 (1H, s), 9,35 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 466.

Ejemplo 50: Espectro de RMN (base libre): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,89 (2H, p), 2,16 (6H, s), 2,36 (3H, t), 2,52 - 2,6 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,79 - 3,98 (1H, m), 4,04 - 4,18 (2H, m), 4,21 (1H, td), 4,31 (2H, t), 5,76 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 7,81 (1H, dt), 8,13 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 8,94 (1H, s). Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,1 - 2,25 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,35 - 2,44 (1H, m), 2,53 - 2,61 (1H, m), 2,85 (6H, d), 3,26 (2H, s), 3,57 (3H, s), 3,81 - 3,98 (1H, m), 4,07 - 4,17 (2H, m), 4,19 - 4,29 (1H, m), 4,39 (2H, t), 5,71 - 5,9 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,65 (1H, s), 9,06 (1H, s), 9,40 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 466.

Ejemplo 51: Espectro de RMN (base libre): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,79 - 1,95 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,4 - 2,49 (2H, m), 3,07 (2H, td), 3,50 (3H, s), 4,32 (2H, t), 5,40 (1H, p), 6,95 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,44 (1H, s), 8,90 (1H, s). Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,78 - 1,99 (2H, m), 2,08 - 2,23 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,38 - 2,48 (2H, m), 2,84 (6H, s), 3,01 - 3,14 (2H, m), 3,2 - 3,29 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,38 (2H, t), 5,28 - 5,58 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,23 - 8,39 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,94 (1H, s), 9,38 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 450.

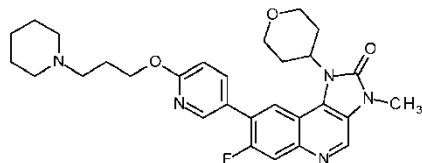
Ejemplo 52: Espectro de RMN (base libre): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,83 - 1,96 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,36 (2H, t), 3,53 (3H, s), 4,32 (2H, t), 5,01 (2H, dd), 5,25 (2H, t), 5,95 - 6,24 (1H, m), 6,94 (1H, dd), 7,82 (1H, dt), 8,13 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 8,39 (1H, s), 8,95 (1H, s). Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico): ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,09 - 2,25 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,85 (6H, s), 3,22 - 3,29 (2H, m), 3,55 (3H, s), 4,39 (2H, t), 4,95 - 5,14 (2H, m), 5,26 (2H, t), 6,10 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 9,01 (1H, s), 9,36 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 452.

La 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina usada para estos ejemplos fue preparada directamente antes de usar tratando 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (1 equiv) con 4,4,4',4'-5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2 equiv), acetato de potasio (3 equiv) y complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferrocene]dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0.1 equiv) en 1,4-dioxano a 100°C por 6 h. Esta mezcla se dejó enfriar y luego se usó directamente en la reacción subsiguiente.

La preparación de 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina y los intermedios requeridos de bromo han sido descritos previamente.

Ejemplo 53

7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-tetrahidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



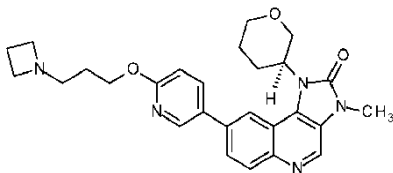
3-(Piperidin-1-il)propan-1-ol (0.053 mL, 0.35 mmol) fue adicionado lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (31.5 mg, 0.79 mmol) en THF (7 mL) y la solución fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. 7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-tetrahidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (125 mg, 0.32 mmol) en THF (3 mL) fue adicionada a la mezcla de reacción por medio de una jeringa durante un período de 1 minuto y la reacción fue agitada

5

por 24h. La reacción fue neutralizada con agua y luego fue extraída a DCM, la fase orgánica fue separada y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% de amoníaco metanólico de 1M en DCM, y el aceite resultante fue triturado con Et₂O para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (92 mg, 56 %). *Espectro de RMN*: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 1,38 - 1,52 (2H, m), 1,61 (4H, p), 1,92 (2H, dd), 2,03 (2H, dt), 2,43 (4H, s), 2,47 - 2,58 (2H, m), 2,94 (2H, d), 3,53 - 3,63 (5H, m), 4,22 (2H, dd), 4,42 (2H, t), 5,01 (1H, s), 6,89 (1H, dd), 7,85 - 7,96 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,71 (1H, s). *Espectro de masas*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 520.

Los siguientes compuestos fueron preparados de una manera análoga a partir del intermedio apropiado.

Ejemplo	Estructura	Nombre
54 *		Sal de ácido metanosulfónico de 3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
55 **		3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
56 ***		Sal de ácido trifluoroacético de 3-metil-1-(oxetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
57 ***		Sal de ácido trifluoroacético de 1-ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
58 ****		1-ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-pirrolidin-1-il)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
59 *****		3-metil-8-[6-[3-(1-pirrolidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
60 *****		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
* La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 h luego a 45°C por 2 h. El material también podría aislarse como una sal de ácido metanosulfónico disolviendo en DCM, tratando con ácido metanosulfónico (~1 equiv) y concentrando <i>al vacío</i> y luego triturando el residuo con Et₂O. ** La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 h luego a 45°C por 2 h. *** La reacción fue agitada a t.a. por 4 h, luego a 45°C por 2 h. El material también podría aislarse como una sal de ácido trifluoroacético disolviendo en DCM, tratando con ácido trifluoroacético (~1 equiv) y concentrando <i>al vacío</i> y luego triturando el residuo con Et₂O. **** La reacción fue agitada a 50°C por una noche. El material también podría aislarse como una sal de ácido metanosulfónico disolviendo en DCM, tratando con ácido metanosulfónico (~1 equiv) y concentrando <i>al vacío</i>. ***** La reacción fue agitada a t.a. por 3 días. ***** La reacción fue agitada a t.a. por 2 h.		

Ejemplo 54: Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico): ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 1,5 - 1,63 (2H, m), 1,7 - 1,98 (7H, m), 2,2 - 2,3 (2H, m), 2,45 (2H, dtd), 2,59 - 2,72 (2H, m), 2,82 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,79 - 3,87 (1H, m), 3,97 (1H, td), 4,19 - 4,33 (2H, m), 4,37 - 4,45 (1H, m), 4,46 (2H, t), 5,81 - 5,93 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,84 (1H, dd), 8,05 (1H, dd), 8,23 (1H, d), 8,56 (1H, dd), 8,58 (1H, d), 8,74 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488.

Ejemplo 55: Espectro de RMN: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 1,36 - 1,51 (2H, m), 1,61 (4H, p), 2,02 (2H, dt), 2,44 (5H, dtd), 2,48 - 2,55 (2H, m), 2,59 - 2,71 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,98 (1H, td), 4,21 - 4,33 (2H, m), 4,41 (3H, t), 5,86 (1H, cd), 6,87 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 8,03 (1H, dd), 8,17 - 8,25 (1H, m), 8,5 - 8,59 (2H, m), 8,73 (1H, s).. Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488.

Ejemplo 56: Espectro de RMN (base libre): ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 0,07 (1H, s), 1,45 (2H, s), 1,57 - 1,64 (3H, m), 1,99 - 2,06 (2H, m), 2,42 (4H, s), 2,47 - 2,54 (2H, m), 3,62 (3H, s), 4,41 (2H, t), 5,18 - 5,25 (2H, m), 5,37 (2H, t), 6,08 - 6,18 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 8,24 (1H, d), 8,52 - 8,58 (2H, m), 8,75 (1H, s). Espectro de RMN (sal del ácido trifluoroacético): ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,6 - 1,78 (4H, m), 1,85 (2H, d), 2,14 - 2,23 (2H, m), 2,94 (1H, s), 3,2 - 3,28 (2H, m), 3,51 (2H, d), 3,58 (3H, s), 4,44 (2H, t), 5,05 - 5,12 (2H, m), 5,28 (2H, t), 6,23 - 6,31 (1H, m), 7,02 (1H, d), 8,05 - 8,37 (4H, m), 8,60 (1H, s), 8,74 (1H, d), 9,17 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.

Ejemplo 57: Espectro de RMN (base libre): ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 1,45 (2H, d), 1,60 (4H, p), 1,86 - 2,12 (4H, m), 2,43 (4H, s), 2,47 - 2,63 (4H, m), 3,24 (2H, pd), 3,58 (3H, s), 4,42 (2H, t), 5,36 (1H, p), 6,89 (1H, dd), 7,77 (1H, dd), 7,90 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,69 (1H, s). Espectro de RMN (sal del ácido trifluoroacético): ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (2H, s), 1,58 - 1,76 (4H, m), 1,82 - 1,97 (4H, m), 2,14 - 2,28 (2H, m), 2,93 (2H, d), 3,06 - 3,14 (2H, m), 3,21 - 3,29 (2H, m), 3,53 (3H, s), 4,44 (2H, t), 5,51 - 5,58 (1H, m), 6,99 - 7,05 (1H, m), 8,00 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,97 (2H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 472.

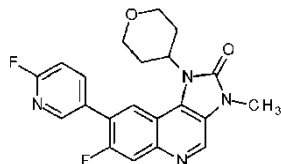
Ejemplo 58: Espectro de RMN (base libre): ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,67 - 1,73 (4H, m), 1,86 - 1,99 (4H, m), 2,45 - 2,5 (6H, m), 2,57 (2H, t), 3,09 (2H, pd), 3,51 (3H, s), 4,39 (2H, t), 5,52 (1H, p), 6,99 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 8,67 (1H, dd), 8,88 (1H, s). Espectro de RMN (sal del ácido metanosulfónico): ¹H RMN (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,84 - 1,98 (4H, m), 2,01 - 2,1 (2H, m), 2,13 - 2,23 (2H, m), 2,32 (3H, s), 3,03 - 3,14 (4H, m), 3,28 - 3,36 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,58 - 3,67 (2H, m), 4,45 (2H, t), 5,52 - 5,63 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,49 (1H, s), 8,71 - 8,74 (1H, m), 9,03 (1H, s), 9,50 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 458.

Ejemplo 59: Espectro de RMN: ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,68 - 1,86 (6H, m), 1,95 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,51 - 2,75 (7H, m), 3,40 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,92 (1H, m), 4,15 (2H, m), 4,38 (2H, m), 4,97 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,91 - 8,89 (6,82H, m). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488,3.

Ejemplo 60: Espectro de RMN: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,80 (4H, m), 2,10 (3H, m), 2,68 (3H, m), 3,35 (5H, m), 3,49 (3H, m), 3,92 (1H, m), 4,15 (2H, m), 4,33 (2H, m), 4,93 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,91 - 8,89 (6,92H, m).. Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474,2.

5 Los intermedios requeridos de fluoro para los ejemplos 53 - 60 ya han sido descritos previamente o fueron preparados a partir de los intermedios apropiados de bromo tal como se describe a continuación:

Intermedio F5: 7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-tetrahidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



10 Ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0.445 g, 3.16 mmol), 8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (1g, 2.63 mmol) y K_2CO_3 de 2M (3.95 mL, 7.89 mmol) fueron suspendidos en dioxano (3 mL) y agua (0.75 mL). La reacción fue desgasificada con nitrógeno y luego dicloro[1,1'-bis(di-ter-butilfosino)ferroceno] paladio (II) (0.086 g, 0.13 mmol) fue adicionado y la reacción fue calentada a 80°C por 1 h en el reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar, fue diluida con agua y luego extraída con DCM (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron separadas y concentradas *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% de amoníaco metanólico en DCM, para proporcionar el material deseado en forma de un sólido beige (0.92 g, 88 %).

15 Espectro de RMN: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,90 (2H, dd), 2,69 (2H, ct), 3,49 - 3,59 (5H, m), 3,97 - 4,06 (2H, m), 5,08 (1H, tt), 7,38 - 7,45 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,34 - 8,42 (2H, m), 8,61 - 8,65 (1H, m), 8,95 (1H, s). Espectro de masas: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397

Los siguientes intermedios de fluoro fueron preparados de una manera análoga:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio V5		8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio W5		8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio G5		8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio X5		1-ciclobutil-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Intermedio V5: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,34 - 2,45 (1H, m), 2,52 - 2,67 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,13 - 4,23 (2H, m), 4,27 (1H, td), 5,76 - 5,92 (1H, m), 7,38 (1H, dd), 8,02 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 8,49 (1H, ddd), 8,68 (1H, d), 8,77 (1H, d), 8,96 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365.

- 5 Intermedio W5: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,33 - 2,44 (1H, m), 2,53 - 2,67 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,13 - 4,22 (2H, m), 4,27 (1H, td), 5,79 - 5,9 (1H, m), 7,3 - 7,41 (1H, m), 8,02 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 8,49 (1H, ddd), 8,68 (1H, d), 8,77 (1H, d), 8,96 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365.

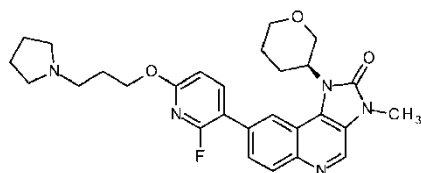
- 10 Intermedio G5: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 3,55 (3H, s), 5,07 (2H, dd), 5,28 (2H, t), 6,09 - 6,31 (1H, m), 7,29 - 7,43 (1H, m), 8,02 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 8,49 (1H, ddd), 8,56 (1H, d), 8,77 (1H, d), 8,97 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 351

Intermedio X5: *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,77 - 2,01 (2H, m), 2,46 (2H, ddt), 3,09 (2H, pd), 3,51 (3H, s), 5,53 (1H, p), 7,32 - 7,44 (1H, m), 7,96 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,43 - 8,54 (2H, m), 8,75 (1H, d), 8,91 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 349.

La preparación de los intermedios bromo requeridos para las anteriores reacciones ha sido descrita previamente.

15 Ejemplo 61

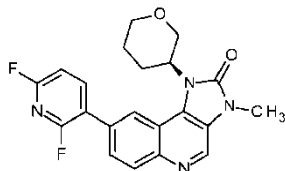
8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



- 20 Una solución de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (0.047 g, 0.36 mmol) en THF (2 mL) fue adicionada lentamente a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0.038 g, 0.96 mmol) en THF (2.0 mL) y la suspensión resultante fue agitada a t.a. por 30 minutos. Una solución de 8-(2,6-difluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0.12 g, 0.34 mmol) en DMF (2 mL) fue adicionada lentamente y la reacción fue agitada por una noche. Fue adicionada agua y la mezcla fue agitada por 30 minutos antes de extraerse con EtOAc (50 mL). Los compuestos orgánicos fueron lavados con salmuera sat. (25 mL), secados y evaporados para proporcionar producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% (1% de NH_3 en MeOH) en DCM, para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (0.005 g, 4 %). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 0,8 - 0,92 (1H, m), 1,21 - 1,29 (1H, m), 1,88 - 1,97 (2H, m), 1,99 - 2,1 (4H, m), 2,23 (1H, d), 2,26 - 2,36 (2H, m), 2,77 (1H, cd), 2,9-3,16 (4H, m), 3,53 - 3,56 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 - 4,09 (1H, m), 4,12 - 4,21 (1H, m), 4,45 (2H, t), 4,53 (1H, t), 4,9 - 5,01 (1H, m), 6,80 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 8,22 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,71 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 506.

- 30 La preparación de 8-(2,6-difluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona se describe a continuación:

Intermedio D5: 8-(2,6-difluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

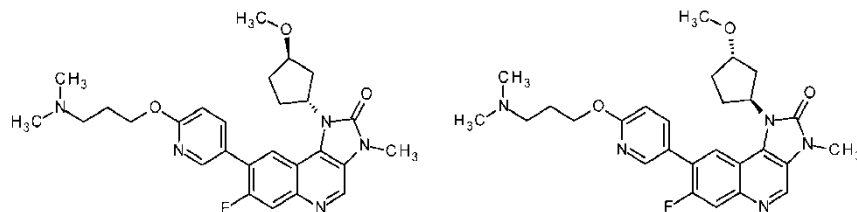


- 35 Ácido (2,6-Difluoropiridin-3-il)borónico (158 mg, 0.99 mmol) y 8-bromo-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (300 mg, 0.83 mmol) fueron suspendidos en dioxano (8 mL) y K_2CO_3 de 2M (2.071 mL, 4.14 mmol). La mezcla fue desgasificada con nitrógeno y dicloro[1,1'-bis(di-ter-butilfosfina)ferroceno] paladio (II) (27.0 mg, 0.04 mmol) fue adicionado. La suspensión resultante fue calentado a 80°C por 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y luego lavada con agua (20 mL), salmuera y la fase orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% de MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado en forma de un sólido marrón (196 mg, 60 %). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,82 (2H, hept), 2,15 (1H, d), 2,55 - 2,67 (1H, m), 3,36 - 3,44 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,06 - 4,14 (1H, m), 4,29 (1H, t), 4,91 (1H, ddd), 7,42 (1H, dd), 7,85 - 7,91 (1H, m), 8,19 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,56 (1H, dt), 8,95 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

La preparación de 8-bromo-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona ha sido descrita previamente.

Ejemplos 62 & 63

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



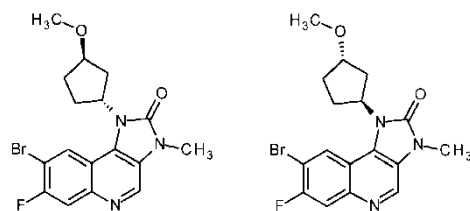
8-bromo-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (400 mg, 1.01 mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (227 mg, 1.01 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (160 mg, 0.20 mmol) fueron suspendidas en una mezcla de dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL) y Cs_2CO_3 (661 mg, 2.03 mmol) adicionada. La reacción fue calentada a 120°C por 1 h en el reactor de microondas y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redissuelta en EtOAc (100 mL), lavada secuencialmente con agua (2 x 20 mL), la capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y evaporada para proporcionar producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa, usando mezclas polares de agua en disminución (que contenían 0.03% NH_3) y MeCN como eluyentes, para proporcionar el material deseado en forma de una mezcla racémica. La mezcla fue purificada mediante HPLC quiral preparativa en una columna Chiralpak IA, mediante elución isocrática con 10% de alcohol isopropílico en heptano (modificado con 0.2% dietilamina) en calidad de eluyente para entregar los dos isómeros separados.

Ejemplo 62: Isómero 1 (12 mg) *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,73 - 1,85 (1 H, m), 1,84 - 1,96 (2 H, m), 2,09 - 2,26 (9 H, s), 2,35 - 2,50 (4 H, m), 3,21 - 3,26 (3 H, s), 3,45 - 3,58 (3 H, s), 4,05 - 4,14 (1 H, m), 4,33 - 4,42 (2 H, m), 5,45 - 5,56 (1 H, m), 6,97 - 7,04 (1 H, m), 7,90 - 7,98 (1 H, m), 8,01 - 8,09 (1 H, m), 8,26 - 8,33 (1 H, m), 8,48 - 8,54 (1 H, m), 8,91 - 8,96 (1 H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 494.

Ejemplo 63: Isómero 2 (12 mg) *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,75 - 1,82 (1 H, m), 1,85 - 1,97 (2 H, m), 2,11 - 2,26 (9 H, s), 2,37 - 2,50 (4 H, m), 3,21 - 3,26 (3 H, s), 3,46 - 3,56 (3 H, s), 4,07 - 4,13 (1 H, m), 4,33 - 4,42 (2 H, m), 5,47 - 5,58 (1 H, m), 6,97 - 7,04 (1 H, m), 7,90 - 7,98 (1 H, m), 8,01 - 8,09 (1 H, m), 8,27 - 8,34 (1 H, m), 8,49 - 8,54 (1 H, s), 8,91 - 8,96 (1 H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 494.

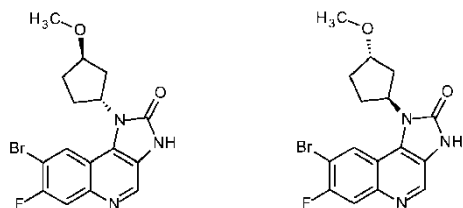
La preparación de 8-bromo-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) se describe a continuación:

Intermedio Y1: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y 8-bromo-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)



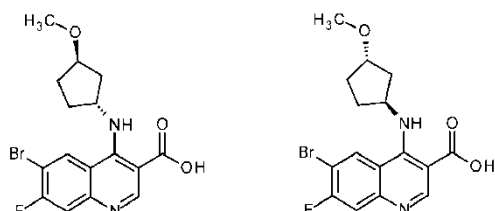
Una mezcla de 8-bromo-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (2.8 g, 7.33 mmol), hidróxido de sodio (440 mg, 11.00 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (240 mg, 0.75 mmol) y yoduro de metilo (1.6 g, 11.27 mmol) en DCM (150 mL) y agua (100 mL) fue agitada por 12 h a t.a.. La mezcla resultante fue concentrada *al vacío* y el residuo fue triturado con agua. Los sólidos fueron recogidos por filtración y secados para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (2.5 g, 86%). *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,76 - 1,86 (1H, m), 2,11 - 2,32 (4H, m), 2,41 - 2,44 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,12 - 4,15 (1H, m), 5,38-5,45 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,94 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 394.

Intermedio Y2: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y 8-bromo-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)



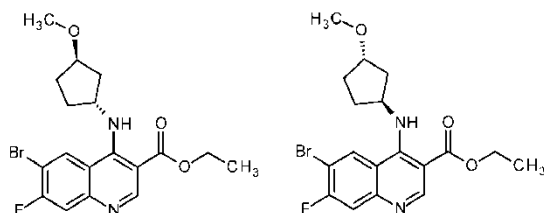
- 5 Una mezcla de ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3R)-3-metoxyciclopentil]aminoquinolina-3-carboxílico: ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3S)-3-metoxyciclopentil]aminoquinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1) (2.9 g, 7.53 mmol) y trietilamina (2.3 g, 22.73 mmol) en DMA (20 mL) fue agitada a t.a. por 30 mins. Fosforazidato de difenilo (2.5 g, 9.09 mmol) fue adicionada y la solución resultante fue agitada por 2 h a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar y los sólidos fueron recogidos por filtración. El sólido fue secado en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (2.8 g, 97%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,78 - 1,88 (1H, m), 2,11 - 2,31 (4H, m), 2,41 - 2,45 (1H, m), 3,27 (3H, s), 4,08 - 4,15 (1H, m), 5,34 - 5,39 (1H, m), 7,92 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,68 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.

- 10 Intermedio Y3: ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3R)-3-metoxyciclopentil]aminoquinolina-3-carboxílico acid y 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3S)-3-metoxyciclopentil]aminoquinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1)



- 15 Una mezcla de 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3R)-3-metoxyciclopentil]aminoquinolina-3-carboxilato de etilo: 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3S)-3-metoxyciclopentil]aminoquinolina-3-carboxilato de etilo (mezcla 1:1) (3.4 g, 8.23 mmol) y hidróxido de sodio de 2N (12 mL) en MeOH (15 mL) y THF (15 mL) fue agitada por 12 h a t.a.. El pH de la solución fue ajustado a 3 con HCl de 1M y el sólido resultante fue recogido por filtración y secado para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (2.9 g, 91%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,61 - 1,71 (2H, m), 1,76 - 1,86 (1H, m), 1,92 - 2,03 (1H, m), 2,11 - 2,26 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,86 - 3,96 (1H, m), 4,56 - 4,64 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,88 (1H, s), 13,31 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 383.

- 20 Intermedio Y4: Etilo 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3R)-3-metoxyciclopentil]aminoquinolina-3-carboxilato y Etilo 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3S)-3-metoxyciclopentil]aminoquinolina-3-carboxilato (mezcla 1:1)

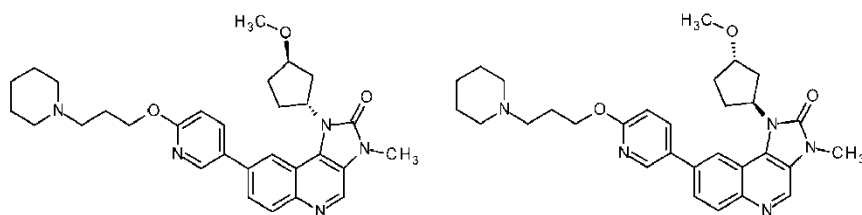


- 25 Una mezcla de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo (2 g, 6.01 mmol), clorhidrato de (1R,3R)-3-metoxyciclopentanamina y clorhidrato de (1S,3S)-3-metoxyciclopentanamina (mezcla 1:1) (1.4 g, 9.21 mmol) y DIPEA (1.6 g, 12.38 mmol) en DMA (10 mL) fue agitada por 2 h a 80°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el residuo fue triturado con agua. Los sólidos fueron recogidos por filtración y secados para proporcionar el material deseado en forma de un sólido blanco (2.4 g, 97%). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 411.

La preparación de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo ha sido descrita previamente.

Ejemplos 64 & 65

- 30 1-[(1R,3R)-3-Metoxyciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y 1-[(1S,3S)-3-Metoxyciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo [4,5-c] quinolin-2-ona



Una mezcla de 3-(piperidin-1-il)propan-1-ol (175 mg, 1.22 mmol) y NaH (122 mg, 3.06 mmol) en THF (10 mL) fue agitada bajo nitrógeno a 0°C por 30 min, luego se adicionó 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona : 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (400mg, 1.02 mmol). La mezcla resultante fue agitada a t.a. por 1 h y luego fue neutralizada con agua (50 mL), fue extraída con EtOAc (3 x 50 mL), la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada para proporcionar un aceite amarillo. El líquido crudo fue triturado con heptano para proporcionar el material deseado en forma de una mezcla de isómeros (350 mg, 66.6 %) en forma de un sólido amarillo. La mezcla racémica fue purificada mediante HPLC quiral preparativa en una columna AD mediante elución con 10% de alcohol isopropílico en hexano (modificado con 0.1 % de dietilamina) en calidad de eluyente, y fracciones que contienen los isómeros separados fueron evaporados hasta secarse.

Ejemplo 64: Isómero 1 (120 mg) *Espectro de RMN:* ¹H RMN (300MHz, MeOH-d₄) δ 1,61 - 1,71 (2H, m), 1,76 - 1,86 (1H, m), 1,92 - 2,03 (1H, m), 2,11 - 2,26 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,86 - 3,96 (1H, m), 4,56 - 4,64 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,88 (1H, s), 13,31 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 516.

Ejemplo 65: Isómero 2 (120 mg) *Espectro de RMN:* ¹H RMN (300MHz, MeOH-d₄) δ 1,53 (2H, c), 1,67 (4H, p), 1,89 - 2,14 (3H, m), 2,23 - 2,41 (3H, m), 2,47 - 2,71 (8H, m), 3,40 (3H, s), 3,58 (3H, s), 4,17-4,18 (1H, m), 4,41 (2H, t), 5,62 (1H, p), 6,94 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,02 - 8,17 (2H, m), 8,38 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,76 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 516.

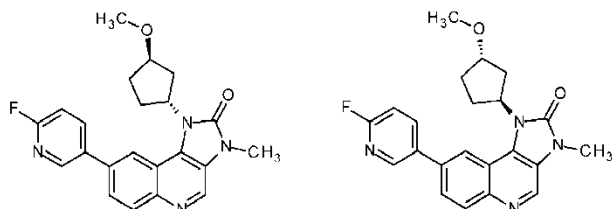
Los siguientes compuestos fueron preparados de una manera análoga a partir de 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona: 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) y el alcohol apropiado.

Ejemplo	Estructura	Nombre
66 & 67 *		1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y
		1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
* La reacción fue agitada a t.a. por 5 h. Los isómeros fueron separados mediante HPLC quiral preparativa en una columna AD, mediante elución con 10% de alcohol isopropílico en hexano (modificado con 0.1 % de dietilamina) en calidad de eluyente.		

Ejemplo 66: Isómero 1 (105 mg) *Espectro de RMN:* ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 1,91 - 2,05 (5H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,22 - 2,46 (3H, m), 2,52 - 2,83 (8H, m), 3,39 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,20 (1H,p), 4,47 (2H, t), 5,62 (1H, c), 6,91 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,73 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 502.

Ejemplo 67: Isómero 2 (105 mg) *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 1,80-2,00 (5H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 2,35-2,55 (3H, m), 2,63-2,83 (8H, m), 3,40 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,20 (1H, t), 4,47 (2H, t), 5,61 (1H, p), 6,91 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,73 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES^+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 502 La preparación de 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona: 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) se describe a continuación.

Intermedio O5: 8-(6-Fluoro-3-piridil)-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)

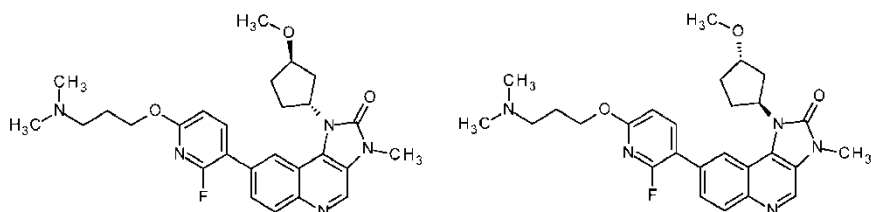


Una mezcla de 8-bromo-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona : 8-bromo-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (1.5 g, 3.99 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0.674 g, 4.78 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio (II) (0.314 g, 0.40 mmol) en dioxano:agua (mezcla 10:1) (16.5 mL) fue calentada a 120°C por 45 mins en el reactor de microondas y luego se dejó enfriar y se concentró *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% de MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado en forma de un sólido amarillo (1.20 g, 77 %). *Espectro de RMN:* ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,91 - 1,99 (1H, m), 2,21- 2,36 (3H, m), 2,58 - 2,78 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,15 - 4,17 (1H, m), 5,52 - 5,65 (1H, m), 7,12 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 8,13 (1H, td), 8,31 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,76 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES^+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 393.

La preparación de 8-bromo-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) ha sido descrita previamente.

Ejemplos 68 & 69

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio (II) (107 mg, 0.13 mmol) fue adicionado a 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (474 mg, 1.46 mmol), 8-bromo-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona : 8-bromo-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (500 mg, 1.33 mmol) y carbonato de cesio (1299 mg, 3.99 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2.5 mL). La mezcla resultante fue agitada a 80°C por 5 h y luego se dejó enfriar. El producto crudo fue purificado mediante C18-FCC, gradiente de elución 5 a 50% MeOH en agua, para proporcionar el material deseado en forma de una mezcla de isómeros (350 mg, 53.4 %). La mezcla racémica fue purificada mediante HPLC quiral preparativa en una columna Chiralcel IC, mediante elución con alcohol isopropílico, y las fracciones que contenían los isómeros separados fueron evaporadas hasta secarse.

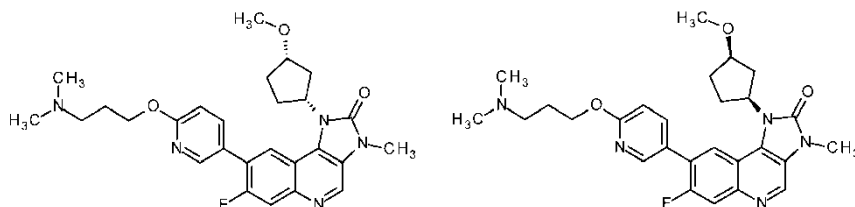
Ejemplo 68: Isómero 1 (50 mg) *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1,90-1,96 (1H, m), 2,12-2,13 (2H, m), 2,20-2,31 (3H, m), 2,47-2,50 (1H, m), 2,54 (6H, s), 2,68-2,70 (1H, m), 2,78 - 2,90 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,17-4,18 (1H, m), 4,43 (2H, t), 5,55 - 5,67 (1H, m), 6,89 (1H, d), 7,80 - 7,91 (1H, m), 8,07 - 8,20 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,82 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES^+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 494.

Ejemplo 69: Isómero 2 (45 mg) (contaminado con 0.38 equivalentes de dietilamina) *Espectro de RMN:* ^1H RMN (300MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1,93-1,95 (1H, m), 2,29 - 2,51 (6H, m), 2,60 - 2,77 (2H, m), 2,95 (6H, s), 3,36 -3,38(4H, s), 3,60 (3H, s), 4,17-4,18 (1H, m), 4,48 (2H, t), 5,62-5,63 (1H, m), 6,92 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,15-8,20 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,82 (1H, s). *Espectro de masas:* m/z (ES^+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 494.

La preparación de 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona : 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) ha sido descrita previamente.

Ejemplos 70 & 71

- 5 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona y 8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona



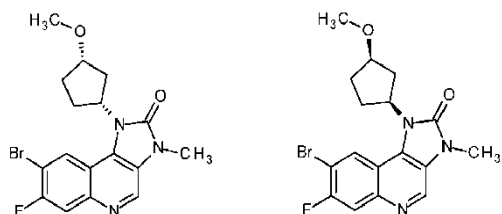
- 10 8-Bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona : 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (500 mg, 1.27 mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (284 mg, 1.27 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio (II) (200 mg, 0.25 mmol) fueron suspendidos en una mezcla de dioxano : agua (mezcla 10:1, 20 mL) y fue adicionado Cs₂CO₃ (826 mg, 2.54 mmol). La reacción fue calentada a 120°C por 1 h en el reactor de microondas y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y fue redisuelta en EtOAc (100 mL), lavada secuencialmente con agua (2 x 20 mL), la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada para proporcionar producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa, usando mezclas polares de agua en disminución (que contenían 0.03% de NH₃) y MeCN como eluyentes, para proporcionar el material deseado en forma de una mezcla racémica. La mezcla fue purificada mediante HPLC quiral preparativa en una columna Chiralpak IA, mediante elución isocrática con 10% de IPA en heptano (modificado con 0.2% dietilamina) en calidad de eluyente para entregar los dos isómeros separados.

- 20 **Ejemplo 70:** Isómero 1 (250 mg) *Espectro de RMN:* ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,83 - 2,06 (5 H, m), 2,14 - 2,19 (6 H, s), 2,26 - 2,51 (5 H, m), 3,02 - 3,07 (3 H, s), 3,47 - 3,64 (3 H, s), 3,86 - 3,96 (1 H, m), 4,33 - 4,41 (2 H, m), 5,26 - 5,40 (1 H, m), 6,94 - 7,01 (1 H, d), 7,89 - 7,97 (1 H, d), 7,98 - 8,06 (1 H, m), 8,39 - 8,49 (2 H, m), 8,92 - 8,97 (1 H, s). *Espectro de masas:* *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 494.

- 25 **Ejemplo 71:** Isómero 2 (250 mg) *Espectro de RMN:* ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,83 - 2,08 (5 H, m), 2,13 - 2,18 (5 H, s), 2,24 - 2,56 (4 H, m), 3,02 - 3,07 (3 H, s), 3,50 - 3,55 (3 H, s), 3,85 - 3,96 (1 H, m), 4,33 - 4,41 (2 H, m), 5,25 - 5,39 (1 H, m), 6,94 - 7,01 (1 H, m), 7,87 - 7,95 (1 H, m), 7,97 - 8,05 (1 H, m), 8,35 - 8,50 (2 H, m), 8,91 - 8,96 (1 H, s). *Espectro de masas:* *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 494.

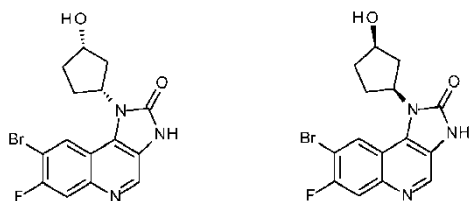
La preparación de 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona y 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) se describe a continuación:

- 30 Intermedio Z1: 8-Bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona y 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)



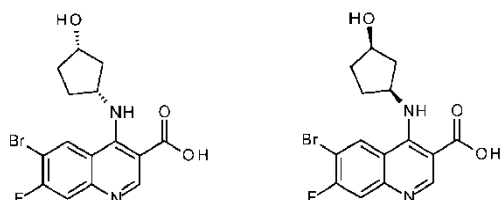
- 35 NaH (0.213 g, 8.88 mmol) fue adicionado por porciones a 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona : 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (1.3 g, 3.55 mmol) en DMF (10 mL) a -20°C bajo nitrógeno y la mezcla resultante fue agitada a 0°C por 30 minutos. Yoduro de metilo (0.444 mL, 7.10 mmol) fue adicionado gota a gota a la mezcla a -20 °C bajo nitrógeno y la mezcla resultante fue agitada a t.a. por 16 h. La mezcla de reacción fue vertida a agua (20 mL), el sólido fue filtrado y secado para proporcionar el material deseado en forma de un sólido marrón (1.30 g, 93 %). *Espectro de RMN:* ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,96-2,02 (3 H, t), 2,22-2,51 (3 H, m), 3,30-3,32 (3 H, s), 3,97 (1 H, m), 5,26-5,31 (1 H, m), 7,89-7,92 (1 H, d), 8,74 (1H, d), 8,93 (1H, s). *Espectro de masas:* *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 396.

- 40 Intermedio Z2: 8-Bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona y 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)



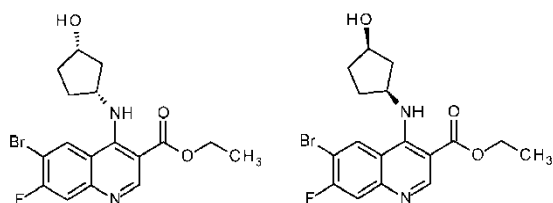
Una mezcla de trietilamina (2.105 mL, 15.10 mmol) y ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3S)-3-hidroxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico : ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3R)-3-hidroxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1) (2 g, 5.03 mmol) en DMF (10 mL) fue agitada por 1 h. Fosforazidato de difenilo (1.663 g, 6.04 mmol) fue adicionado y la solución resultante fue agitada por una noche a 60°C. La mezcla de reacción fue vertida a agua, los sólidos fueron recogidos por filtración y secado para proporcionar el material deseado en forma de un sólido amarillo (1.3 g, 71%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,88 (2H, dt), 1,97 - 2,10 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,38 (2H, m), 4,23 - 4,30 (1H, m), 5,27 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,69 (1H, s), 8,80 (1H, d), 11,77 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 366.

- 10 Intermedio Z3: ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3S)-3-hidroxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico y ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3R)-3-hidroxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1)



Una mezcla de 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3S)-3-hidroxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo : 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3R)-3-hidroxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo (mezcla 1:1) (3 g, 7.55 mmol) e hidróxido de sodio (0.604 g, 15.10 mmol) en THF (10 mL) y agua (5 mL) fue agitada por 16 h a 60°C. Los compuestos orgánicos fueron retirados al vacío y el pH de la mezcla resultante fue ajustado a 6-7 con HCl de 2M. El sólido resultante fue recogido por filtración y secado para proporcionar el material deseado en forma de un sólido gris (2.0 g, 72%). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,68 - 1,82 (3H, m), 1,90 - 1,98 (1H, m), 2,26 (2H, m), 2,51 (4H, s), 4,26 (1H, s), 4,68 (1H, s), 7,86 (1H, d), 8,62 (1H, d), 8,93 (1H, s), 10,95 (1H, s). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 369.

- 20 Intermedio Z4: 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3S)-3-hidroxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo y 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3R)-3-hidroxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato de etilo (mezcla 1:1)



DIPEA (3.94 mL, 22.55 mmol) fue adicionada a una mezcla de clorhidrato de *cis*-3-aminociclopentanol (1.49 g, 10.83 mmol) y 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo (3 g, 9.02 mmol) en DMA (20 mL) bajo nitrógeno y la mezcla resultante fue agitada a 100°C por 6 h. La mezcla de reacción fue vertida a agua (50 mL) y el sólido fue filtrado y secado para proporcionar el material deseado en forma de aceite marrón (3.0 g, 84 %). *Espectro de RMN*: ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t), 1,67 (1H, d), 1,72 - 1,79 (2H, m), 1,81 - 1,92 (1H, m), 1,96 (3H, s), 2,19 (2H, ddt), 2,79 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,08 (1H, d), 4,23 (1H, s), 4,33 (2H, c), 4,45 (1H, s), 4,83 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,25 (1H, d). *Espectro de masas*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

- 30 La preparación de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato de etilo ha sido descrita previamente.

Ensayos biológicos

Se usaron los siguientes ensayos para medir los efectos de los compuestos de la presente invención: a) ensayo de potencia celular de ATM; b) ensayo de potencia celular de PI3K; c) ensayo de potencia celular de mTOR; d) ensayo de potencia celular de ATR; e) modelo de xenoinjerto en ratones. Durante la descripción de los ensayos, generalmente:

- 35 i. Han sido usadas las siguientes abreviaturas: 4NQO = 4-Nitroquinolina N-óxido; Ab = Anticuerpo; BSA = Albúmina de Suero Bovino; CO₂ = Dióxido de Carbono; DMEM = medio Eagle modificado por Dulbecco; DMSO = Dimetilsulfóxido; EDTA = Ácido etilendiaminotetraacético; EGTA = Ácido etilenglicol tetraacético; ELISA = Ensayo por

inmunoabsorción ligado a enzimas; EMEM = Medio esencial mínimo de Eagle; FBS = Suero bovino fetal; h = Hora(s); HRP = peroxidasa de rábano picante; i.p. Intraperitoneal; PBS: solución salina cuyo pH es regulado con fosfato; PBST= solución salina cuyo pH es regulado con fosfato / Tween; TRIS = tris(hidroximetil)aminometano; reactivo MTS: [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio, sal interna, y un reactivo de acoplamiento de electrones (metosulfato de fenazina)PMS; s.c. subcutáneamente.

ii. Los valores IC₅₀ fueron calculados usando un modelo de ajuste inteligente en Genedata. El valor IC₅₀ fue la concentración del compuesto de prueba que inhibió el 50% de actividad biológica.

Ensayo a): potencia celular de ATM

Fundamento:

- 10 La irradiación celular induce las roturas de doble cadena del ADN y la rápida autofosforilación intramolecular de la serina 1981 que causa la disociación de dímeros e inicia la actividad celular de la cinasa ATM. La mayoría de las moléculas ATM de la célula son fosforiladas rápidamente en este sitio tras la aplicación de dosis de radiación tan bajas como 0,5 Gy y la unión de un anticuerpo fosfoespecífico es detectable tras la introducción de sólo unas pocas roturas de doble cadena de ADN en la célula.
- 15 El fundamento del ensayo pATM es identificar los inhibidores de ATM en las células. Las células HT29 se incuban con compuestos de prueba durante 1 h antes de la irradiación de rayos X. 1 h más tarde, las células se fijan y se tiñen para pATM (Ser1981). La fluorescencia se lee en la plataforma de imagen Arrayscan.

Detalles de procedimiento:

- 20 Las células HT29 (ECACC #85061109) se sembraron en placas de ensayo de 384 pocillos (Costar #3712) a una densidad de 3500 células / pocillo en medio 40 µl de medio EMEM que contenía 1% de L glutamina y 10% de FBS y se dejaron adherir durante la noche. En la mañana siguiente se agregaron los compuestos de fórmula (I) en 100% de DMSO a las placas de ensayo mediante despacho acústico. Tras 1 h de incubación a 37°C y 5% de CO₂, las placas se irradiaron (hasta 6 por vez) utilizando el instrumento X-RAD 320 (PXi) con equivalente a ~600 cGy. Las placas se devolvieron a la incubadora por 1 h más. Luego las células se fijaron agregando 20 µl de solución de formaldehído al
- 25 3,7% en PBS y se incubaron durante 20 minutos a t.a. antes de lavarse con 50 µl / pocillo PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405. Luego se agregaron 20 µl de Triton al 0,1% X 100 en PBS y se incubó durante 20 minutos a t.a. para permeabilizar las células. Luego las placas se lavaron una vez con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405.
- 30 El anticuerpo fosfo-ATM Ser1981 (Millipore #MAB3806) se diluyó 10000 veces en PBS que contenía polisorbato al 0.05% / Tween y BSA al 3% y se agregaron 20 µl a cada pocillo y se incubó durante la noche a t.a. En la mañana siguiente las placas se lavaron tres veces con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405 y luego se agregaron 20 µl de solución Ab secundaria, que contenía IgG anticonejo de cabra Alexa Fluor® 488 500 veces diluido (Life Technologies, A 11001) y 0.002mg/ml de tinte Hoeschst (Life technologies #H-3570), en PBS que contenía polisorbato al 0.05% / Tween y BSA al 3%. Luego de 1 h de incubación a t.a., las placas se lavaron tres
- 35 veces con 50 µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405 y las placas se sellaron y mantuvieron en PBS a 4°C hasta la lectura. Las placas se leyeron utilizando un instrumento ArrayScan VTI, utilizando un filtro XF53 con un objetivo 10X. Una configuración de dos láseres se utilizó para analizar la tinción nuclear con Hoeschst (405nm) y la tinción del anticuerpo secundario de pSer1981 (488 nm).

Ensayo b) : Potencia celular de ATR

Fundamento:

- 40 ATR es una cinasa relacionada con la cinasa PI3 que fosforila múltiples sustratos sobre residuos de serina o treonina como respuesta a los bloques de replicación o daño del ADN. Chk1, una proteína cinasa corriente abajo de ATR desempeña un papel fundamental en el punto de control del daño del ADN. La activación de Chk1 implica la fosforilación de Ser317 y Ser 345 (considerándose esta última la diana preferida para la fosforilación/activación por ATR). Este fue un ensayo basado en células para medir la inhibición de la cinasa ATR, midiendo una reducción de la fosforilación de Chk 1 (Ser 345) en células HT29 luego del tratamiento con el compuesto de fórmula (I) y 4NQO UV mimético (Sigma #N8141).

Detalles de procedimiento:

- 50 Las células HT29 (ECACC #85061109) se sembraron en placas de ensayo de 384 pocillos (Costar #3712) a una densidad de 6000 células / pocillo en 40µl de medio EMEM que contiene 1 % de L glutamina y 10% de FBS y se dejaron adherir durante la noche. En la mañana siguiente se agregó el compuesto de Fórmula (I) en 100% de DMSO a las placas de ensayo mediante despacho acústico. Luego de 1 h de incubación a 37°C y 5% de CO₂, se agregaron

40nl de 4NQO de 3mM en 100% de DMSO a todos los pocillos mediante despacho acústica, excepto los pocillos de control mínimo que se dejaron sin tratar con 4NQO para generar una respuesta de control nula. Las placas se devolvieron a la incubadora por 1 h más. Luego las células se fijaron agregando 20µl de solución de formaldehído al 3.7% en solución de PBS y se incubaron durante 20 minutos a t.a. Luego se agregaron 20µl de Triton al 0,1% X100 en PBS y se incubaron durante 10 minutos a t.a. para permeabilizar las células. Luego las placas se lavaron una vez con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL40S.

El anticuerpo fosfo-Chk1 Ser 345 (Cell Signalling Technology #2348) se diluyó 150 veces en PBS que contenía polisorbato al 0,05% /Tween y se agregaron 115 µl a cada pocillo y se incubó durante la noche a t.a. En la mañana siguiente las placas se lavaron tres veces con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405 y luego se agregaron 20µl de solución Ab secundaria, que contenía IgG anticonejo de cabra Alexa Fluor 488 500 veces diluido (Molecular Probes #A-11 008) y 0.002mg/ml de tinte Hoeschst (Molecular Probes #H-3570), en PBST. Luego de 2 h de incubación a t.a., las placas se lavaron tres veces con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405 y luego las placas se sellaron con sellos de placa negra hasta la lectura. Las placas se leyeron utilizando un instrumento ArrayScan VTI, utilizando un filtro XFS3 con objetivo 10X. Una configuración de dos láseres se utilizó para analizar la tinción nuclear con Hoeschst (405nm) y la tinción del anticuerpo secundario de pChk1 (488 nm).

Ensayo c): Potencia celular de PI3K

Fundamento:

Este ensayo se utilizó para medir la inhibición de PI3K-α en las células. PDK1 se identificó como la cinasa de bucle de activación corriente arriba de la proteína cinasa B (Akt1) que es esencial para la activación de PKB. La activación de la cinasa lípida fosfoinositida 3 cinasa (PI3K) es esencial para la activación de PKB por PDK1.

Luego de la estimulación del ligando de las tirosinas cinasas del receptor, se activa PI3K, que convierte PIP2 en PIP3, que se une por el dominio PH de PDK1 lo da lugar al reclutamiento de PDK1 a la membrana de plasma donde fosforila AKT en Thr308 en el bucle de activación.

El objetivo de este ensayo de modo de acción basado en células es identificar los compuestos que inhiben la actividad de PDK o el reclutamiento de PDK1 a la membrana inhibiendo la actividad de PI3K. La fosforilación de fosfo-Akt (T308) en células BT474c luego del tratamiento con los compuestos durante 2 h es una medida directa de la actividad de PDK1 y una medida indirecta de la actividad de PI3K.

Detalles de procedimiento:

Las células BT474 (carcinoma ductal de mama de humano, ATCC HTB-20) se sembraron en placas de 384 pocillos negros (Costar, #3712) a una densidad de 5600 células / pocillo en DMEM que contenía FBS al 10% y glutamina al 1 % y se dejaron adherir durante la noche.

En la mañana siguiente se agregaron los compuestos en 100% de DMSO a las placas de ensayo mediante despacho acústico. Luego de 2 h de incubación a 37°C y 5% de CO₂, se aspiró el medio y las células se lisaron con un regulador de pH que contenía 25mM de Tris, 3mM de EDTA, 3mM de EGTA, 50mM de fluoruro de sodio, 2mM de ortovanadato de sodio, 0,27M de sacarosa, 10mM de β -glicerofosfato, 5mM de pirofosfato de sodio, 0,5% de Triton X-100 y comprimidos de cóctel inhibidores de proteasa completos (Roche #04 693 116 001, se usó 1 comprimido cada 50 ml de regulador de pH de lisis).

Luego de 20 minutos, los lisados de células se transfirieron a placas ELISA (Greiner # 781077) que se habían recubierto previamente con un anticuerpo anti total-AKT en regulador de pH de PBS y la unión no específica se bloqueó con 1 % de BSA en PBS que contenía 0,05% de Tween 20. Las placas se incubaron durante la noche a 4°C. Al día siguiente las placas se lavaron con regulador de pH de PBS que contenía 0,05% de Tween 20 y se incubaron adicionalmente con un antifosfo AKT T308 monoclonal de ratón durante 2 h. Las placas se lavaron nuevamente tal como se indicó anteriormente antes de la adición de un anticuerpo secundario conjugado anti-ratón-HRP de caballo. Luego de 2 h de incubación a t.a. las placas se lavaron y se agregó a cada pocillo solución de trabajo de sustrato QuantaBlu (Thermo Scientific #15169, preparada según las instrucciones del proveedor). El producto fluorescente desarrollado se detuvo luego de 60 minutos mediante la adición de solución de detención a los pocillos. Las placas se leyeron utilizando un lector de placas Tecan Safire utilizando longitudes de onda de excitación de 325 nm y de emisión de 420 nm respectivamente. Excepto donde se haya indicado específicamente, los reactivos contenidos en el kit ELISA de intercalado de fosfo ATI (Thr308) de Path Scan de Cell Signalling (#7144) se utilizaron en este ensayo ELISA.

Ensayo d): Potencia celular de mTOR

Fundamento:

Este ensayo se utilizó para medir la inhibición de mTOR en las células. El objetivo del ensayo de mecanismo de acción basado en células de fosfo-AKT utilizando el Acumen Explorer es identificar los inhibidores de PI3Ka o de mTOR-

Rictor (compañero insensible a la rapamicina de mTOR). Esto se mide mediante cualquier reducción de la fosforilación de la proteína Akt en Ser473 (AKT se encuentra corriente abajo de PI3Ka en la vía de transducción de señales) en las células MDA-MB-468 luego del tratamiento con el compuesto.

Detalles de procedimiento:

- 5 Las células MDA-MB-468 (adenocarcinoma de mama de humano #ATCC HTB 132) se sembraron a 1500 células / pocillo en 40µl de DMEM que contenía 10 % de FBS y 1 % de glutamina en placas negras de fondo plano de 384 pocillos Greiner. Las placas de las células se incubaron durante 18 h en una incubadora a 37°C antes de dosificarse con los compuestos de fórmula (I) en 100% de DMSO utilizando despacho acústico. Los compuestos se dosificaron en un intervalo de concentración de 12 puntos en un mapa de placas aleatorizado. Los pocillos de control se generaron ya sea mediante la dosificación de 100% de DMSO (señal máxima) o mediante la adición de un compuesto de referencia (un inhibidor de PI3K-β) que eliminó completamente la señal pAKT (control mínimo). Las placas se incubaron a 37°C durante 2h, luego las células se fijaron mediante la adición de 10µl de una solución de formaldehído al 3.7%. Luego de 30 minutos se lavaron las placas con PBS utilizando un lavador de placas Tecan PW384. Los pocillos se bloquearon y las células se permeabilizaron con la adición de 40µl de PBS con 0,5% Tween20 y 1 % Marvel™ (leche en polvo seca) y se incubaron durante 60 minutos a t.a. Las placas se lavaron con PBS que contenía 0,5% (v/v) Tween20 y se agregaron 20µl de anti-fosfo AKT Ser473 (Cell Signalling Technologies, #3787) de conejo en el mismo PBS-Tween + 1 % Marvel™ y se incubó durante la noche a 4°C.

- 20 Las placas se lavaron 3 veces con PBS + 0,05% Tween 20 utilizando un Tecan PW384. 20µl de anticuerpo secundario anticonejo Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, #A11008) diluido en PBS + 0,05% Tween20 que contenía 1 % Marvel™ se agregó a cada pocillo y se incubó durante 1 h a t.a. Las placas se lavaron tres veces tal como anteriormente y luego se agregaron 20µl de PBS a cada pocillo y las placas se sellaron con un sellador de placas negras.

- 25 Las placas se leyeron en un lector de placas Acumen lo antes posible, midiendo la fluorescencia verde luego de la excitación con un láser de 488 nm. Utilizando este sistema se generaron valores IC₅₀ y la calidad de las placas se determinó mediante los pocillos de control. Los compuestos de referencia se ejecutaron cada vez para monitorear el rendimiento del ensayo.

Ensayo e): Modelo de xenoinjerto de ratón

Combinación con irinotecán

- 30 Los ratones lampiños macho se trasplantaron s.c. con células SW620 (ATCC - CCL-227) para determinar la actividad antitumoral in vivo de los inhibidores de ATM. 1 x 10⁶ células se inyectaron s.c. en 50% de matrigel (BD Bioscience) en el costado izquierdo de los animales. Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos de 10-15 cuando los tumores alcanzaron un volumen de ~200-300 mm³ y se comenzó el tratamiento. Los animales recibieron 3 ciclos semanales de tratamiento con el compuesto. Los animales se dosificaron una vez por semana con Irinotecán por i.p. y luego 24 h después del Irinotecán, los animales recibieron una dosis diaria en 3 días consecutivos por vía peroral con un compuesto de fórmula (I). Los tumores se midieron dos veces por semana con calibrador y el volumen de los tumores se calculó utilizando una fórmula elíptica ($\pi/6 \times \text{ancho} \times \text{ancho} \times \text{largo}$). El Irinotecán se formuló en una solución para inyección de 7.5% de DMSO/ 92.5% de agua. Los compuestos de fórmula (I) se formularon en una solución de 10% de DMSO/90% de Captisol (30% p/v). El Captisol se obtuvo de β-ciclodextrina de Cydex Pharmaceuticals (marca registrada) adecuada para uso in vivo y las formulaciones.

Combinación con Olaparib

- 40 Los ratones lampiños hembra se trasplantaron s.c con un fragmento de tumor derivado de paciente HBCx-10 para determinar la actividad antitumoral in vivo de los inhibidores de ATM. Las muestras de tumores de humano de distintos orígenes histológicos se obtuvieron de pacientes y se establecieron como xenoinjertos trasplantables en ratones inmunodeficientes.

- 45 Los tumores del mismo pasaje se trasplantaron de forma subcutánea a 5-10 ratones. Cuando estos tumores alcanzaron de 1000 a 2000 mm³, los ratones donantes se sacrificaron mediante dislocación cervical, los tumores se retiraron asépticamente y se disecaron y cortaron en fragmentos que medían aproximadamente 20 mm³, y se transfirieron en medio de cultivo antes del injerto. Los ratones se anestesiaron y se cortó su piel a nivel de la región interescapular y se colocó un fragmento de tumor de 20mm³ en el tejido subcutáneo.

- 50 Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos de 10-12 cuando los tumores alcanzaron un volumen de 62.5-196mm³ y se comenzó el tratamiento. Los animales recibieron 8 ciclos semanales de tratamiento con el compuesto. Los animales se dosificaron 7 días a la semana con Olaparib oralmente y luego 1 h antes del Olaparib los animales recibieron una dosis diaria en 3 días consecutivos por vía oral con un compuesto de fórmula (I). Los tumores se midieron dos veces por semana mediante un calibrador y el volumen de los tumores se calculó utilizando la fórmula $[\text{largo} \times \text{ancho}^2]/2$ donde el largo y el ancho son los diámetros más largos y cortos del tumor, respectivamente. El Olaparib se formuló en una solución para inyección de 10% (p/v) DMSO / 10% (p/v) HP-b-CD (Kleptose), 80% agua.

Los compuestos de fórmula (I) se formularon en una solución de 10% DMSO/90% Captisol (30 % p/v). El Captisol se obtuvo de β -ciclodextrina de Cydex Pharmaceuticals (marca registrada) adecuada para uso in vivo y las formulaciones.

Los resultados de las pruebas de los Ejemplos 1 y 2 en el ensayo e) se muestran en las Figuras 3, 4 y 5. "Q7D" significa una dosis semanal. "Q1D" es una dosis diaria.

- 5 La Tabla 2 muestra los resultados de las pruebas de los ejemplos en los ensayos a), b), c) y d). Donde se llevaron a cabo múltiples pruebas de repetición en un Ejemplo determinado, el resultado que se informa es la media geométrica.

Tabla 2: Datos de potencia para los ejemplos 1-71 en los ensayos a) - d).

Ejemplo	Ensayo a) célula ATM IC ₅₀ (μM)	Ensayo b) célula ATR IC ₅₀ (μM)	Ensayo c) célula PI3Kα IC ₅₀ (μM)	Ensayo d) célula mTOR IC ₅₀ (μM)
1	0,000575	6,16	1,41	0,61
2	0,000249	>29	1,77	1,17
3	0,00203	>30	22,4	4,93
4	0,00146	>30	6,84	3,46
5	0,00024	>30	1,08	1,36
6	0,00105	>30	>30	>16,9
7	0,00096	10,8	0,541	0,266
8	0,000782	>30	18,1	14
9	0,0038	>30	>29,1	>21,3
10	0,001	>30	10	5,9
11	0,00114	>29,6	>20,2	9,29
12	0,00103	>25,2	0,769	0,54
13	0,00322	>30	1,52	0,248
14	0,00105	>30	0,616	1,04
15	0,000447	>30	2,39	2,58
16	0,000935	>22,8	0,311	0,714
17	0,000329	>30	0,968	1,47
18	0,000765	>30	2,73	3,78
19	0,00262	>30	>28	13,7
20	0,000365	>30	1,03	0,529
21	0,000301	>30	0,68	0,797
22	0,000552	>30	0,849	1,37

ES 2 670 416 T3

Ejemplo	Ensayo a) célula ATM IC ₅₀ (μM)	Ensayo b) célula ATR IC ₅₀ (μM)	Ensayo c) célula PI3Kα IC ₅₀ (μM)	Ensayo d) célula mTOR IC ₅₀ (μM)
23	0,000563	>30	>30	18,2
24	0,00069	>18,8	7,29	>9,43
25	0,000315	>20,7	1,05	1,19
26	0,000152	>21,8	0,331	0,36
27	0,000418	>23,3	>29,8	>17,5
28	0,000176	>22,8	2,03	2,77
29	0,000238	19	1,65	0,605
30	0,00112	19	2,33	1,57
31	0,00109	>30	>10,9	19,5
32	0,00178	>30	2,94	6,1
33	0,0002	>24,7	12,4	2,87
34	0,00084	>16,9	0,402	0,505
35	0,000589	17,8	3	0,579
36	0,00301	>30	>25	10,6
37	0,0012	>29,4	20,7	12,4
38	0,000292	>24,4	0,729	2,24
39	0,00133	10,7	0,828	1,27
40	0,000567	1,33	0,184	0,191
41	0,000555	3,94	0,267	0,395
42	0,000249	4,37	0,321	0,214
43	0,000592	2,69	0,167	0,262
44	0,00107	>19,2	0,56	2,37
45	<0,000534	9,6	0,26	1,19
46	0,00315	>26	0,794	
47	0,000799	>30	>23,5	>30
48	0,00102	>30	>9,4	23

ES 2 670 416 T3

Ejemplo	Ensayo a) célula ATM IC ₅₀ (μM)	Ensayo b) célula ATR IC ₅₀ (μM)	Ensayo c) célula PI3Kα IC ₅₀ (μM)	Ensayo d) célula mTOR IC ₅₀ (μM)
49	0,00134	>30	2,03	3,76
50	0,00144	>30	1,1	4,48
51	0,000722	>30	3,2	5,38
52	0,00476	>30	7,2	12,1
54	0,0011	>27,1	>16,7	>29,3
54	0,000715	>22,4	3,47	8,12
55	0,000493	>16,1	>9,13	3,38
56	0,00302	>30	>26,3	12,4
57	0,000434	>30	>14,3	5,77
58	0,00031	>28,1	>9,56	7,29
59	0,000233	>19,1	0,264	0,61
60	0,000765	>24	0,499	1,36
61	0,000554	>30	>16,2	
62	0,000507			>30
63	0,00031	>30	3,28	10,8
64	0,000741	>24,1	>30	12
65	0,00022	>26,6	1,84	6,34
66	0,000334	7,85	1,49	3,32
67	<0,0000525	15,2	>2,85	0,996
68	0,000208	>29	0,644	3,18
69	0,000324	>30	>2,77	
70	0,00243	>24,9	>30	>30
71	0,00145	>30	>11,4	15,2

La Tabla 3 muestra los datos comparativos para determinados compuestos de CN102399218A y CN1 02372711A en las pruebas a) b) c) y d). Donde se llevaron a cabo múltiples pruebas de repetición en un compuesto determinado, el resultado que se informa es la media geométrica.

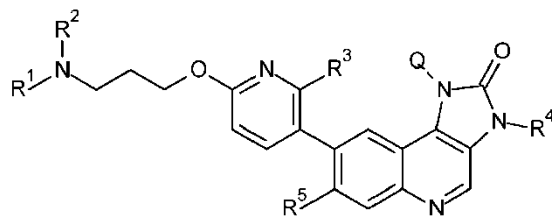
5 Tabla 3: Datos de potencia para determinados compuestos de CN102399218A y CN102372711A en ensayos a) - d)

ES 2 670 416 T3

Compuesto referencia	de	Ensayo a) célula ATM IC ₅₀ (μM)	Ensayo b) célula ATR IC ₅₀ (μM)	Ensayo c) célula PI3Ka IC ₅₀ (μM)	Ensayo d) célula mTOR IC ₅₀ (μM)
CN102372711A compuesto 1		0,125	0,281	0,188	0,237
CN102372711A compuesto 4		0,0112	0,0686	0,102	0,0729
CN102372711A compuesto 5		0,0265	0,0644	0,153	0,113
CN102399218A compuesto 60		1,76	0,418	4,67	2,31
CN102399218A compuesto 61		3,46	1,48	1,73	0,177
CN102399218A compuesto 62		0,135	0,0553	0,149	0,0155
CN102399218A compuesto 64		0,216	0,162	0,247	0,287
CN102399218A compuesto 94		0,494	0,0129	0,0804	0,0414
CN102399218A compuesto 114		0,0741	0,0686	0,0131	0,0469

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

5 Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo hidroxilo o metoxi, o Q es un anillo de oxetanilo, tetrahydrofuranilo o oxanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por un grupo metilo;

R¹ es metilo;

R² es hidrógeno o metilo; o R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino;

10 R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o flúor.

15 2. El compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Q es ciclobutilo, 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxio-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo.

3. El compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Q es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxio-ciclobut-3-ilo o oxan-4-ilo.

4. El compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹ es metilo y R² es hidrógeno o metilo.

20 5. El compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ y R⁵ son, ambos, hidrógeno.

6. El compuesto de fórmula (I) tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁴ es metilo.

25 7. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en la reivindicación 1 donde:

Q es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxio-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo;

R¹ es metilo;

R² es hidrógeno o metilo; o R¹ y R² forman juntos un anillo de azetidino, pirrolidino o piperidino;

30 R³ es hidrógeno o flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o flúor.

8. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 10 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 15 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidín-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(3-*cis*-Hidroxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 20 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 25 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

- 7-Fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 5 3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo [5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo [5,4-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo [5,4-c]quinolin-2-ona;
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 10 1-(Oxan-4-y1)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
- 15 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona; y
- 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 3-Metil-8-[6-[3-(metilamino)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 20 1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 25 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-tetrahidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
- 3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;

- 3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo [4,5-c] quinolin-2-ona;
- 3-Metil-1-(oxetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 5 3-Metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c] quinolin-2-ona;
- 8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 10 1-[(1R,3R)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxil-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[(1S,3S)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[(1S,3S)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 1-[(1R,3R)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo [4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 15 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1R,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona; y
- 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1S,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.
9. El compuesto de fórmula (I), tal como se reivindica en la reivindicación 1, el cual es 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 20 10. El compuesto de fórmula (I), tal como se reivindica en la reivindicación 1, el cual es 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.
11. El compuesto de fórmula (I), tal como se reivindica en la reivindicación 1, el cual es una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.
- 25 12. Un compuesto de fórmula (I), tal como se reivindica en la reivindicación 1, el cual es una forma cristalina (Forma A) de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un patrón de difracción de rayos X por procedimiento de polvo (obtenido usando radiación de cobre) con al menos dos picos específicos a $2\text{-}\theta = 3.9$ y 11.6° (más o menos 0.2° $2\text{-}\theta$).
- 30 13. Una composición farmacéutica el cual comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para uso en terapia.
- 35 15. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso tal como se reivindica en la reivindicación 14, donde dicha terapia es el tratamiento de cáncer.
16. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, tal como se reivindica en la reivindicación 15, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este es administrado en combinación con radioterapia.

17. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, tal como se reivindica en la reivindicación 15, donde el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este es administrado en combinación con al menos una sustancia antitumoral adicional seleccionada del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, irinotecán, topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicina, olaparib, MEDI4736, AZD1775 y AZD6738.
18. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de cáncer, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15 to 17, donde dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal , glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico.

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X por método de polvo de la forma A de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.

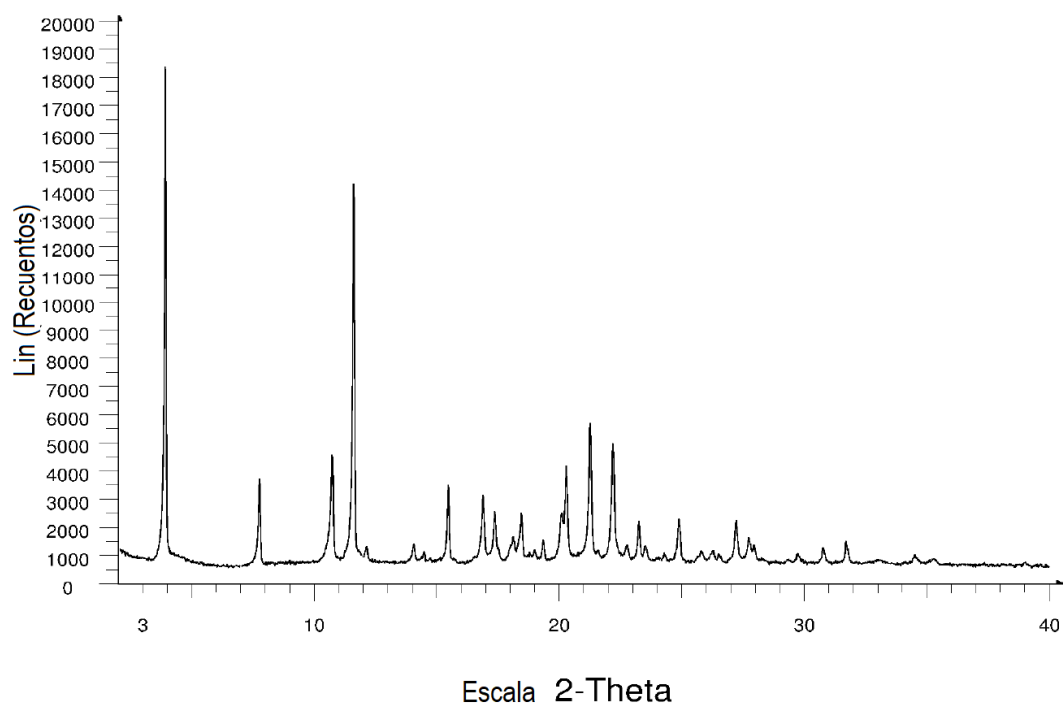


Figura 2: Termograma de DSC de la Forma A de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3 metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona.

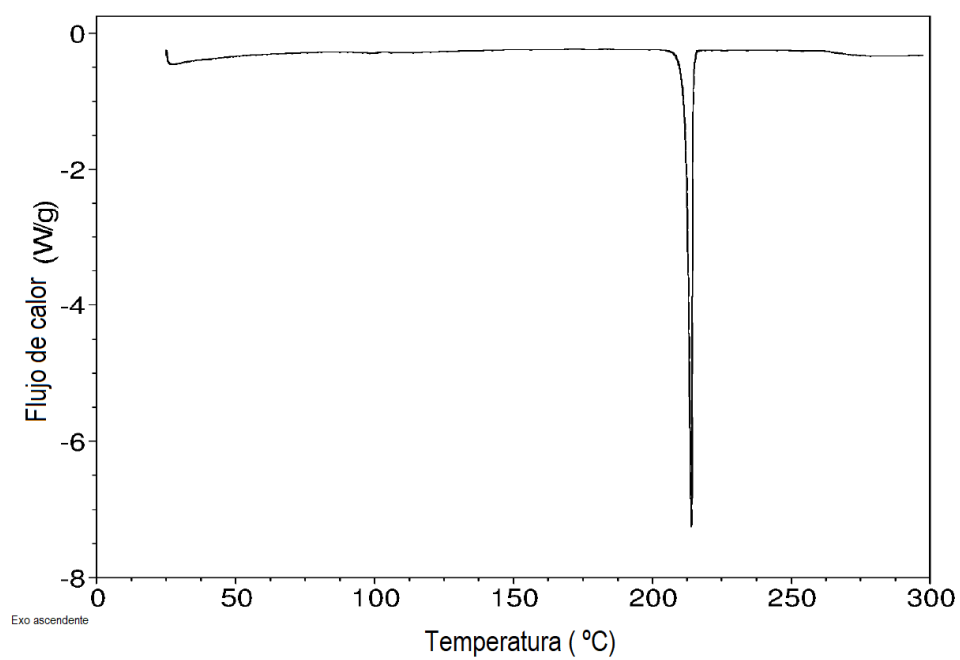


Figura 3: Inhibición de crecimiento del tumor en el modelo de xenoinjerto en ratones por parte de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(cis-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Ejemplo 2) en combinación con Irinotecán.

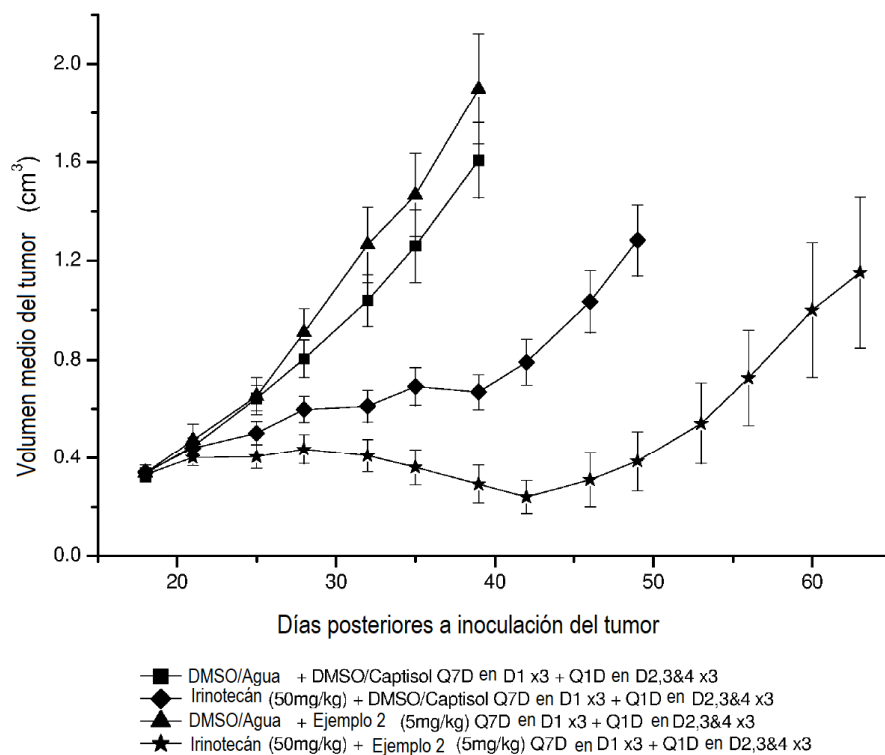


Figura 4: Inhibición de crecimiento de tumor en el modelo de xenoinjerto en ratones por parte de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (Ejemplo 1) en combinación con Irinotecán.

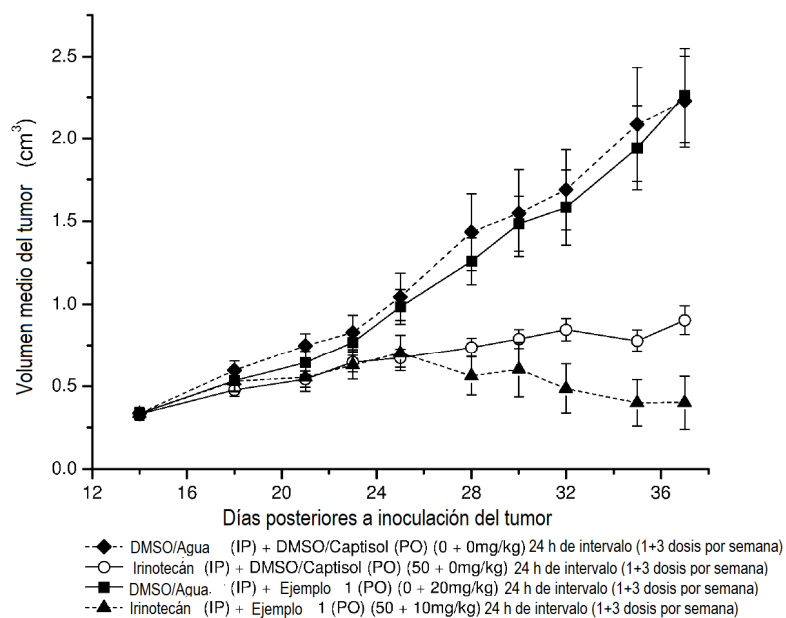


Figura 5: Inhibición de crecimiento de tumor en el modelo de xenoinjerto en ratones por parte de 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (Ejemplo 1) en combinación con Olaparib.

