



24

Digitación y
Digitalización S.A. Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-118667

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO **"IMIDAZOQUINOLINAS CON PROPIEDADES**
INMUNO-MODULADORAS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 471/04

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB Y DAINIPPON**
SUMITOMO PHARMA CO. LTD.

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA y OSAKA, JAPÓN

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 22 OCT 2009

(FORMA P 10)

Com. Dainippon, su enc. del
08-12-2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-118667- -00000-0000

Fecha: 2009-10-22 17:13:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB y
DAINIPPON SUMITOMO PHARMA
CO. LTD.**

Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia y
6-8 Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka, Japón.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia y Osaka, Japón.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BONNERT, Roger, Victor; MCINALLY, Thomas, THOM, Stephen y
WADA, Hiroki.**

Dirección: Astrazeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough
Leicestershire LE11 5RH, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050328

Fecha: 06-05-08

Publicación Internacional No. WO 2008/135791 A8

Fecha: 13-11-08

⑥

Título (54)

"IMIDAZOQUINOLINAS CON PROPIEDADES INMUNO-MODULADORAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

08-05-07

31-01-08

(31) Número de Solicitud

60/916,586

61/024,957

⑨

Comprobante de Pago No. 09-66,383

Fecha: 07-09-09

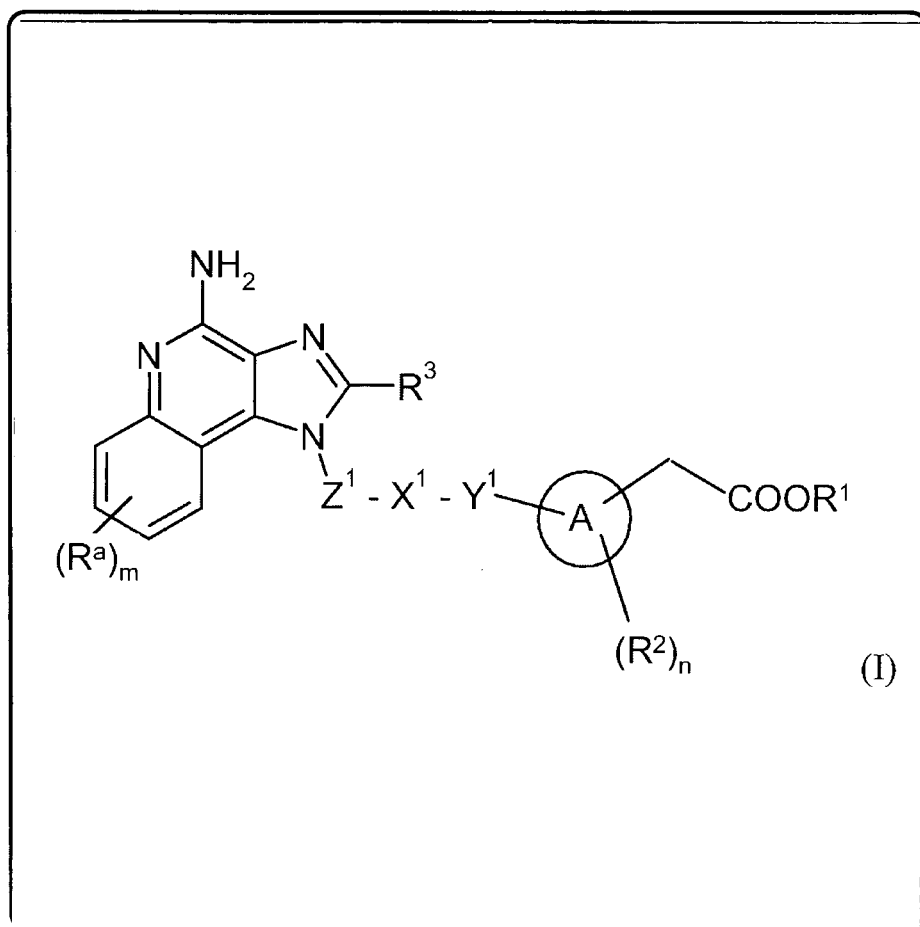
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documentos que acreditan la existencia y representación legal cuando los solicitantes sean personas jurídicas.
- ☒ Documentos de Representación Legal (Astrazeneca AB).
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda Internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 66,383
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-118667- -00000-0000

Fecha: 2009-10-22 17:13:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463554	07/09/2009	19,204,360.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

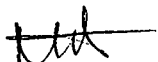
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

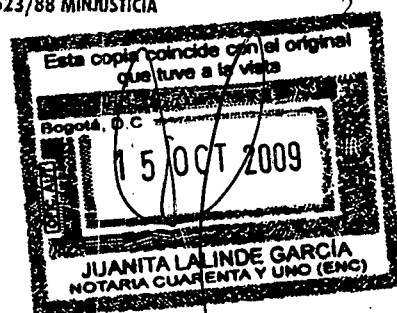
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

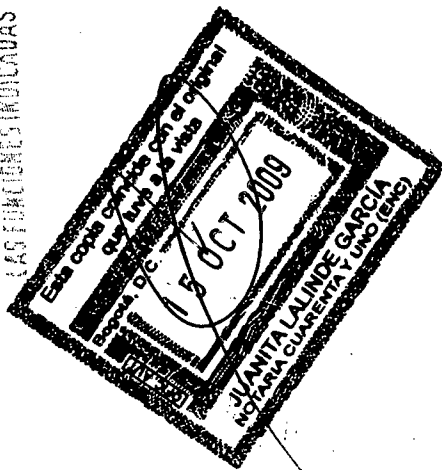
Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



1. The first step is to identify the problem. This involves understanding the symptoms and the context in which they are occurring.

75068
Methan. Acet. negs



Los abajo firmados, **AstraZeneca AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue en nuestro nombre.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, **AstraZeneca AB**, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

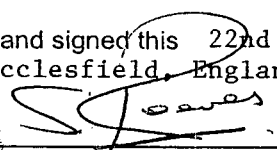
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 in Macclesfield, England


RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

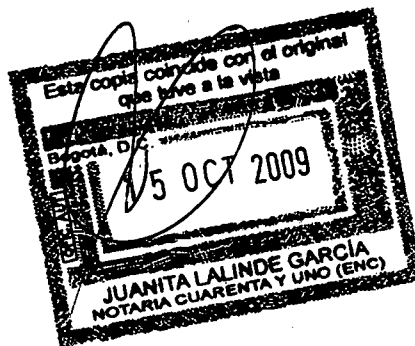
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. L. L. L.
Notary Public
Wilmington
Massachusetts
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

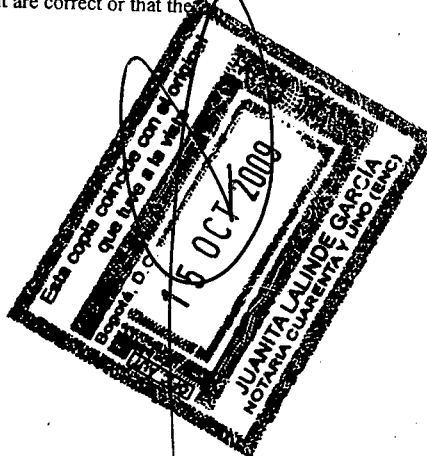
9. Stamp:
timbre:

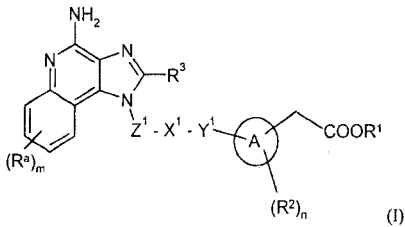
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**

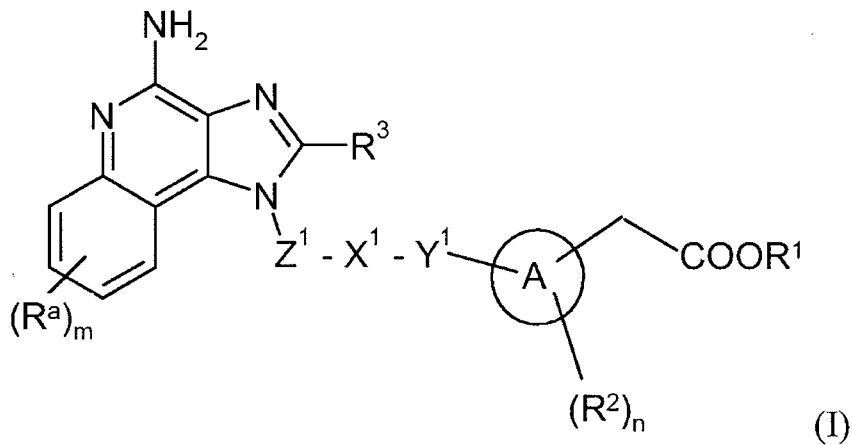


For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





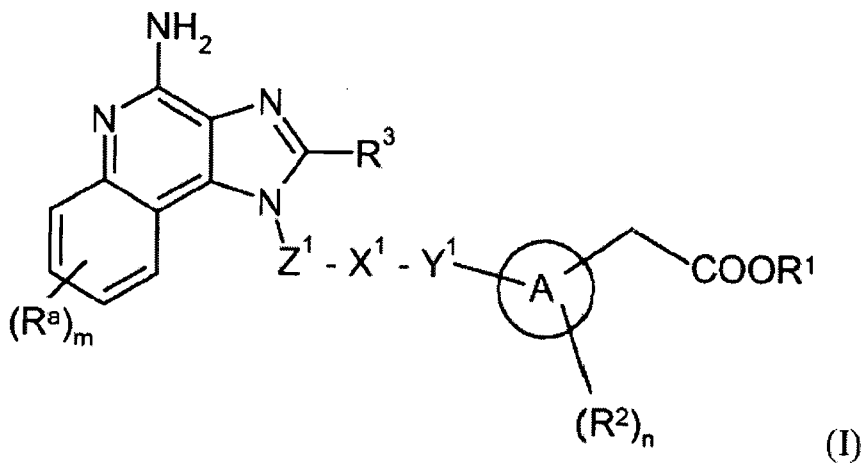


(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 471/04	
(22) Fecha de solicitud: 22-10-09				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB y DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): BONNERT, Roger, Victor; MCINALLY, Thomas, THOM, Stephen y WADA, Hiroki.	
	60/916,586	08-05-07	US	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
	61/024,957	31-01-08	US		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-12-09				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 04-12-08	
Fecha de presentación de la solicitud: 06-05-08				No. publicación: WO 2008/135791 A8	
No. de solicitud: PCT/GB2008/050328					
(54) Título: "IMIDAZOQUINOLINAS CON PROPIEDADES INMUNO-MODULADORAS "					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de formula (I)



en donde

R¹ representa una cadena lineal alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo y alcoxi C₁-C₃;

Z¹ representa un grupo alquilenos C₂-C₆ o cicloalquilenos C₃-C₈;

X¹ representa NR⁵, >N-COR⁵, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, >N-SO₂R⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ o NR⁶CONR⁵, S(O)_p u O;

Y¹ representa un enlace sencillo o alquileo C₁-C₆;

cada R² se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxil, tiol, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, alquilsulfonilo C₁-C₃ y alquilsulfinilo C₁-C₃;

R³ representa alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente por alcoxi C₁-C₆;

cada R^a se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxil, tiol, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, alquilsulfonilo C₁-C₃ y alquilsulfinilo C₁-C₃;

R⁵ representa hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)_p o NR¹⁰, un grupo alquilo C₁-C₆ o grupo cicloalquilo C₃-C₆, estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR⁷R⁸ o R⁹,

o R⁵ es un alquileo C₁-C₆ que puede estar enlazado a un átomo de carbono dentro de un grupo alquileo C₂-C₆ Z¹ con el fin de formar un anillo saturado que contiene nitrógeno, de 4-7 miembros;

siempre que cuando X¹ es >N-SO₂R⁵, R⁵ no representa hidrógeno;

R⁷ y R⁸ cada uno representa independientemente hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)_p o NR^{10a}, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, estando los últimos dos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, S(O)_qR¹¹, OR¹², CO₂R¹², OC(O)R¹², SO₂NR¹²R¹³, CONR¹²R¹³, NR¹²R¹³, NR¹²SO₂R¹⁴, NR¹²COR¹³, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)_p o NR^{10b},

o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, y sulfonilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, S(O)_qR¹⁵, OR¹⁵, CO₂R¹⁵, COR¹⁵, OC(O)R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁷, NR¹⁵COR¹⁶, NR¹⁵CO₂R¹⁶, heteroarilo, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₆, estando los últimos dos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, S(O)_qR¹⁸, OR¹⁸, CO₂R¹⁸, SO₂NR¹⁸R¹⁹, CONR¹⁸R¹⁹ o NR¹⁸R¹⁹,

R⁹ representa halógeno, ciano, CO₂R²⁰, S(O)_qR²⁰, OR²⁰, SO₂NR²⁰R²², CONR²⁰R²², NR²⁰SO₂R²¹, NR²⁰CO₂R²¹, NR²⁰COR²², o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo NR^{10c},

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} representa independientemente hidrógeno, CO_2R^{23} , $S(O)_qR^{23}$, COR^{24} , o un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^{25} o $NR^{25}R^{26}$,

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{24} , R^{25} y R^{26} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{14} , R^{17} , R^{21} y R^{23} cada uno representa independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

m, n, p y q cada uno representa independientemente un entero 0, 1 o 2; y

A representa un arilo C_6-C_{10} monocíclico o bicíclico o un grupo heteroarilo C_5-C_{12} monocíclico o bicíclico que contiene 1-3 heteroátomos;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 22-10-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD.**

(72) Inventor(es): BONNERT, Roger, Victor ; MCINALLY, Thomas, THOM, Stephen y WADA, Hiroki.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32) **Fecha**

(33) **País**

60/916,586

08-05-07

US

61/024,957

31-01-08

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-12-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 13-11-08

Fecha de presentación de la solicitud: 06-05-08

N° publicación: **WO 2008/135791 A8**

No. de solicitud: **PCT/GB2008/050328**

(54) Título: **"IMIDAZOQUINOLINAS CON PROPIEDADES INMUNO-MODULADORAS "**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

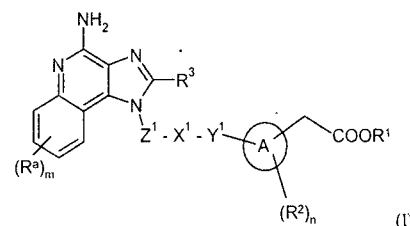
PATENTE DE INVENCION

PCT ☒ X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

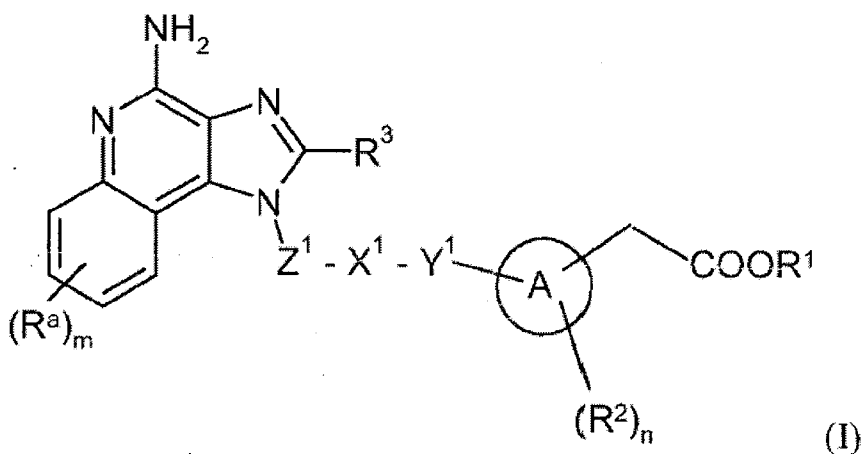
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 22-10-09	
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04			
(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD			
(72) Inventor(es): BONNERT, Roger, Victor ; MCINALLY, Thomas, THOM, Stephen y WADA, Hiroki.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	60/916,586	08-05-07	US
	61/024,957	31-01-08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-12-09		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 13-11-08	
Fecha de presentación de la solicitud: 06-05-08		No. Publicación : WO 2008/135791 A8	
No. de solicitud: PCT/GB2008/050328			



(54) Título: "IMIDAZOQUINOLINAS CON PROPIEDADES INMUNO-MODULADORAS"

(57) Resumen:
Reivindicación número 1.-

Un compuesto de formula (I)



en donde

R¹ representa una cadena lineal alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo y alcoxi C₁-C₃;

Z¹ representa un grupo alquileno C₂-C₆ o cicloalquileno C₃-C₈;

X¹ representa NR⁵, >N-COR⁵, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, >N-SO₂R⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ o NR⁶CONR⁵, S(O)_p u O;

Y¹ representa un enlace sencillo o alquileno C₁-C₆;

cada R² se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, alquilsulfonilo C₁-C₃ y alquilsulfinilo C₁-C₃;

R³ representa alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente por alcoxi C₁-C₆;

cada R^a se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, alquilsulfonilo C₁-C₃ y alquilsulfinilo C₁-C₃;

R⁵ representa hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)_p o NR¹⁰, un grupo alquilo C₁-C₆ o grupo cicloalquilo C₃-C₆, estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR⁷R⁸ o R⁹,

o R⁵ es un alquileno C₁-C₆ que puede estar enlazado a un átomo de carbono dentro de un grupo alquileno C₂-C₆ Z¹ con el fin de formar un anillo saturado que contiene nitrógeno, de 4-7 miembros;

siempre que cuando X^1 es $>N-SO_2R^5$, R^5 no representa hidrógeno;

R^7 y R^8 cada uno representa independientemente hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)p o NR^{10a} , alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , estando los últimos dos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)p o NR^{10b} ,

o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, y sulfonilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{17}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y alquilo C_1-C_6 , estando los últimos dos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ o $NR^{18}R^{19}$,

R^9 representa halógeno, ciano, CO_2R^{20} , $S(O)_qR^{20}$, OR^{20} , $SO_2NR^{20}R^{22}$, $CONR^{20}R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{21}$, $NR^{20}CO_2R^{21}$, $NR^{20}COR^{22}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo NR^{10c} ,

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} representa independientemente hidrógeno, CO_2R^{23} , $S(O)_qR^{23}$, COR^{24} , o un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^{25} o $NR^{25}R^{26}$,

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{24} , R^{25} y R^{26} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{14} , R^{17} , R^{21} y R^{23} cada uno representa independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

m, n, p y q cada uno representa independientemente un entero 0, 1 o 2; y

A representa un arilo C_6-C_{10} monocíclico o bicíclico o un grupo heteroarilo C_5-C_{12} monocíclico o bicíclico que contiene 1-3 heteroátomos;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/135791 A8

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

[JP/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050328

(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROP-
ERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 6 May 2008 (06.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/916,586 8 May 2007 (08.05.2007) US
61/024,957 31 January 2008 (31.01.2008) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(71) Applicants (for all designated States except MG, US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje
(SE). **DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD.**
[JP/JP]; 6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka (JP).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): **ASTRAZENECA UK LIM-
ITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London
W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BONNERT, Roger,**
Victor [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH
(GB). **MCINALLY, Thomas** [GB/GB]; AstraZeneca R
& D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leices-
tershire LE11 5RH (GB). **THOM, Stephen** [GB/GB];
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-
borough Leicestershire LE11 5RH (GB). **WADA, Hiroki**

Published:

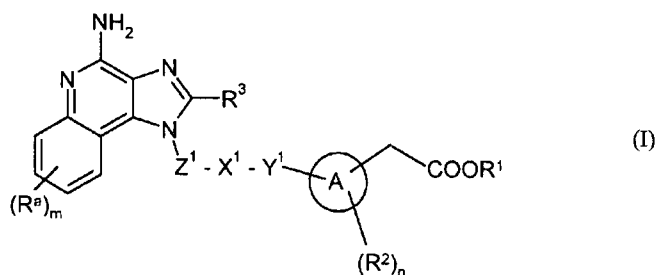
— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:

26 March 2009

(15) Information about Correction:
see Notice of 26 March 2009

(54) Title: IMIDAZOQUINOLINES WITH IMMUNO-MODULATING PROPERTIES



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) wherein R^a , R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , Y^1 , Z^1 , A, n and m are as defined in the specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

WO 2008/135791 A8

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

CODE	DATE	NTD
ANKOM	01 AUG. 2008	GIPS
DATA ENTERED		
FINAL CHECK 12/08/08		

Applicant's or agent's file reference 102694-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2008/050328 ✓	International filing date (day/month/year) 06/05/2008 ✓	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/05/2007 ✓
Applicant ASTRAZENECA AB		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

IMIDAZOQUINOLINES WITH IMMUNO-MODULATING PROPERTIES

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/050328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/019048 A1 (CROOKS STEPHEN L [US] ET AL) 29 January 2004 (2004-01-29) paragraphs [0001], [0011] - [0164], [0206]; claim 1	1-17
Y	US 2004/204438 A1 (CROOKS STEPHEN L [US] ET AL) 14 October 2004 (2004-10-14) paragraphs [0001], [0011] - [0087], [0127]	1-17
Y	US 2004/229897 A1 (CROOKS STEPHEN L [US] ET AL COLEMAN PATRICK L [US] ET AL) 18 November 2004 (2004-11-18) paragraphs [0001], [0011] - [0420], [0460]	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2008

Date of mailing of the international search report

31/07/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nikolai, Joachim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/050328

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

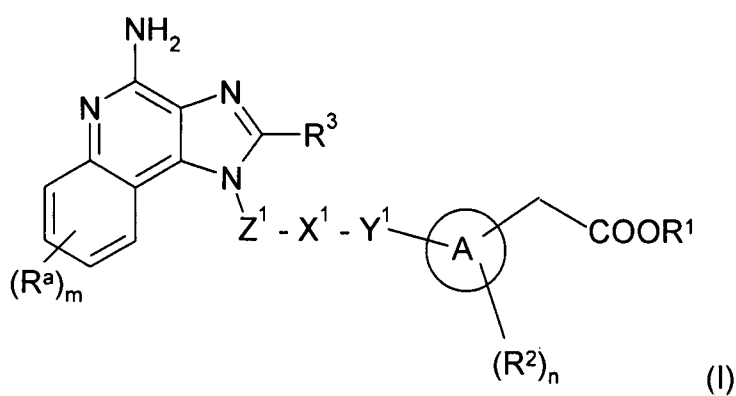
PCT/GB2008/050328

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004019048	A1	29-01-2004	NONE
US 2004204438	A1	14-10-2004	NONE
US 2004229897	A1	18-11-2004	NONE

IMIDAZOQUINOLINAS CON PROPIEDADES INMUNO-MODULADORAS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de formula (I)



en donde R^a , R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , Y^1 , Z^1 , A , n y m son como se definieron en la descripción, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

IMIDAZOQUINOLINAS CON PROPIEDADES INMUNO-MODULADORAS

La presente invención se relaciona con derivados de imidazoquinolina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

El sistema inmune está comprendido de inmunidad innata y adquirida, las cuales trabajan en cooperación para proteger el hospedero de infecciones microbianas.

Se ha mostrado que la inmunidad innata puede reconocer patrones moleculares asociados a patógenos conservados mediante los receptores tipo toll (TLRs) expresados en la superficie celular de las células inmunitarias. El reconocimiento de patógenos invasores luego desencadena la producción de citoquina (incluyendo la interferona alfa($IFN\alpha$)) y la regulación ascendente de moléculas co-estimuladoras sobre fagocitos, que conduce a la modulación de la función de la célula T. Así, la inmunidad innata está íntimamente relacionada con la inmunidad adquirida y puede influenciar el desarrollo y regulación de una respuesta adquirida.

Los TLRs son una familia de receptores transmembrana tipo I caracterizados por un dominio de repetición rico en leucina, extracelular NH_2 -terminal (LRR) y una cola intracelular $COOH$ -terminal que contiene una región conservada llamada el dominio de homología del receptor Toll/IL-1 (TIR). El dominio extracelular contiene un número diferente de LRR, que se cree que están involucradas con la unión al ligando. Se han descrito a la fecha once TLRs en humanos y ratones.

Difieren entre sí en las especificidades de ligando, los patrones de expresión, y en los genes objetivos que pueden inducir.

Z^1 representa un grupo alquileo C_2-C_6 o cicloalquileo C_3-C_8 ;

X^1 representa NR^5 , $>N-COR^5$, $CONR^5$, NR^5CO , SO_2NR^5 , $>N-SO_2R^5$, NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^6CONR^5 , $S(O)_p$ u O ;

Y^1 representa un enlace sencillo o alquileo C_1-C_6 ;

cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxil, alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfonilo C_{1-3} y alquilsulfinilo C_{1-3} ;

R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por alcoxi C_{1-6} ;

cada R^a se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxil, alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfonilo C_{1-3} y alquilsulfinilo C_{1-3} ;

R^5 representa hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O , $S(O)_p$ o NR^{10} , un grupo alquilo C_1-C_6 o grupo cicloalquilo C_3-C_6 , estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR^7R^8 o R^9 ,

o R^5 es un alquileo C_1-C_6 que puede estar enlazado a un átomo de carbono dentro de un grupo alquileo C_2-C_6 Z^1 con el fin de formar un anillo saturado que contiene nitrógeno, de 4-7 miembros;

siempre que cuando X^1 es $>N-SO_2R^5$, R^5 no representa hidrógeno;

R^7 R^8 cada uno representa independientemente hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)_p o NR^{10a} , alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , estando los últimos dos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, S(O)_q R^{11} , OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)_p o NR^{10b} ,

o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, y sulfonilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, S(O)_q R^{15} , OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{17}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y alquilo C_1-C_6 , estando los últimos dos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, S(O)_q R^{18} , OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ o $NR^{18}R^{19}$,

R^9 representa halógeno, ciano, CO_2R^{20} , S(O)_q R^{20} , OR^{20} , $SO_2NR^{20}R^{22}$, $CONR^{20}R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{21}$, $NR^{20}CO_2R^{21}$, $NR^{20}COR^{22}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo NR^{10c} ,

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} representa independientemente hidrógeno, CO_2R^{23} , S(O)_q R^{23} , COR^{24} , o un grupo alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^{25} o $NR^{25}R^{26}$,

$R^6, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{22}, R^{24}, R^{25}$ y R^{26} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{14}, R^{17}, R^{21} y R^{23} cada uno representa independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

m, n, p y q cada uno representa independientemente un entero 0, 1 o 2; y

A representa un arilo C_6-C_{10} monocíclico o bicíclico o un grupo heteroarilo C_5-C_{12} monocíclico o bicíclico que contiene 1-3 heteroátomos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se especifique de otra forma, un grupo sustituyente alquilo o una mitad alquilo en un grupo sustituyente puede lineal o ramificado. Por ejemplo, pueden contener de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos/mitades alquilo C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo. Igualmente, un grupo/mitad alquilenos puede ser lineal o ramificada. Ejemplos de grupos/mitades alquilenos C_1-C_6 incluyen metileno, etileno, *n*-propileno, *n*-butileno, *n*-pentileno, *n*-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno. Un grupo alquenilo o alquinilo es un grupo lineal o ramificado insaturado, que contiene por ejemplo, de 2 a 6 átomos de carbono. Se debe apreciar que, en la fórmula (I), si más de un sustituyente contiene un grupo o mitad $S(O)_p$ o $S(O)_q$ o si un sustituyente contiene dos o más $S(O)_p$ o $S(O)_q$, entonces cada "p" o cada "q" representa independientemente un entero 0, 1 o 2. Por ejemplo, si R^7 representa un grupo cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por dos grupos $S(O)_qR^{11}$, entonces cada "q" puede ser igual o diferente. De la misma

forma, cada grupo "R¹¹", en donde hay más de uno de estos grupos, este puede ser igual o diferente.

Los grupos cicloalquilo o carbociclo son anillos que contienen, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono y están saturados.

Los grupos heterocíclicos son anillos que pueden estar saturados, parcialmente insaturados o insaturados, y contienen de 3 a 20 átomos, al menos uno y convenientemente de 1 a 4 átomos son heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los anillos pueden ser sistemas de anillos monocíclicos, fusionados, puenteados o heterocíclico bicíclico espiro. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 átomos de anillo, con de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y convenientemente de 3 a 7 átomos miembro, en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, convenientemente 7 a 12 átomos miembro, en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de aproximadamente 7 a aproximadamente 17 átomos de anillo, convenientemente de 7 a 12 átomos de anillo. Los anillos heterocíclico(s) bicíclico(s) pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro, o puenteados.

Ejemplos de grupos heterocíclicos que están saturados o parcialmente insaturados incluyen éteres cíclicos (oxiranos) tales como etilenóxido, tetrahydrofurano, dioxano, y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahydrotriazina, tetrahydropirazol, y similares. Heterociclos que contienen azufre típicos incluyen tetrahydrotiofeno, dihidro-1,3-ditio-2-ilo, y hexahidrotiepin-4-ilo. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatíol-4-ilo, tetrahydro-oxazolilo, tetrahydro-oxadiazolilo, tetrahydrodioxazolilo, tetrahydro-oxatiazolilo, hexahidrotiazinilo, tetrahydro-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo,

octahidrobencimidazolilo, y octahidrobenzotiazolilo. Para heterociclos que contienen azufre, también se incluyen heterociclos de azufre oxidado que contienen grupos SO o SO₂. Ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona de tetrahidrotiofeno. Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que porta 1 o 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Los grupos heterocíclicos que son de naturaleza aromática son referidos como grupos "heteroarilo". Estos grupos son anillo heterocíclico mono-, bi-, o policíclico aromático que incorpora uno o más (por ejemplo 1-4) heteroátomos seleccionados de N, O, y S. El término heteroarilo incluye tanto especies monovalentes como especies divalentes. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazol[2,1-b]tiazolilo, imidazol[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" también cubre sistemas de anillo en donde al menos un anillo es un anillo aromático que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de O, S y N y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Un grupo heteroarilo preferido es un anillo aromático de 5-7 miembros o anillo bicíclico 6,6- o 6,5-fusionado que contienen uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de N, S, O. Ejemplos incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina y quinolona.

Preferiblemente, R^1 representa un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal opcionalmente sustituido por, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, metoximetilo o metoxietilo. En una realización particular R^1 es metilo.

En una realización particular, Z^1 es un alquilenos C_{2-6} , en particular un grupo alquilenos C_{2-6} de cadena lineal, por ejemplo, un grupo alquilenos C_{2-4} de cadena lineal. Un ejemplo particular de Z^1 es n-propileno.

En una realización particular, X^1 representa NR^5 , $>N-COR^5$, NR^5CO , NR^5SO_2 o $>N-SO_2R^5$. (Para evitar dudas, dentro de la definición de X^1 , el primer átomo que aparece está enlazado al grupo Z^1 . Así, cuando X^1 es SO_2NR^5 , el átomo de azufre está enlazado al grupo Z^1 y el átomo de nitrógeno está enlazado al grupo Y^1).

En otra realización, X^1 representa NR^5 o $>N-COR^5$.

Cuando R^6 está presente en cualquier grupo X^1 , este es seleccionado convenientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} , tal como metilo.

Un ejemplo particular de X^1 es un grupo NR^5 .

Otro ejemplo particular de un grupo X^1 es $>N-COR^5$.

Ejemplos particulares de grupos R^5 incluyen hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR^7R^8 o R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente.

Por ejemplo, R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR^7R^8 o R^9 , en donde R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente.

En particular, R^5 es un alquilo C_1-C_6 , particularmente alquilo C_1-C_3 tal como metilo, etilo o n-propilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR^7R^8 , donde R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente.

En aún una realización adicional, R^5 es un alquileo C_1-C_6 que puede estar enlazado a un átomo de carbono dentro de un grupo alquileo C_2-C_6 Z^1 con el fin de formar un anillo saturado de 4-7 miembros que contiene nitrógeno. En particular, R^5 está enlazado a un átomo de carbono en la cadena Z^1 con el fin de formar, por ejemplo, cuando X^1 es un grupo NR^5 , un anillo piperidina.

En una realización particular, Y^1 representa alquileo C_1-C_6 , tal como un grupo CH_2 .

En una realización adicional, cuando A es un grupo heteroarilo, este es convenientemente un anillo monocíclico que contiene seis átomos, uno o dos de los cuales son nitrógeno. Así, ejemplos particulares de grupos heteroarilo A incluyen piridilo y pirimidinilo, convenientemente piridilo.

Un ejemplo de anillo A particular es fenilo.

Cuando está presente, R^2 es convenientemente halógeno, tal como fluoro o cloro, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo C_1-C_3 tal como metilo, hidroxialquilo C_1-C_3 tal como hidroximetilo, haloalquilo C_1-C_3 tal como trifluorometilo, alcoxi C_1-C_3 tal como metoxi o etoxi, haloalcoxi C_1-C_3 tal como trifluorometoxi, alquiltio C_{1-3} tal como metiltio, alquilsulfonilo C_{1-3} tal como metilsulfonilo o alquilsulfinilo C_{1-3} tal como metilsulfinilo.

Sin embargo, n es 0 preferiblemente.

En una realización particular, R^3 representa un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por un grupo alcoxi C_{1-4} . Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, iso-propilo, n-propilo, y n-butilo. Un ejemplo particular de R^3 es n-butilo. Ejemplos particulares de un grupo alquilo sustituido con alcoxi R^3 son etoximetilo y metoxietilo.

Cuando está presente, cada R^a representa convenientemente de forma independiente halógeno tal como cloro o fluoro, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo C_1-C_3 tal como metilo, hidroxialquilo C_1-C_3 tal como hidroximetilo, haloalquilo C_1-C_3 tal como trifluorometilo, alcoxi C_1-C_3 tal como metoxi o etoxi, haloalcoxi C_1-C_3 tal como trifluorometoxi, alquiltio C_1-C_3 tal como metiltio, alquilsulfonilo C_1-C_3 tal como metilsulfonilo o alquilsulfinilo C_1-C_3 tal como metilsulfinilo.

Sin embargo, m es 0 convenientemente.

R^7 y R^8 cada uno representa independientemente hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8, o 5 a 6 miembros que comprende un grupo de anillo O, $S(O)_p$ o NR^{10a} , alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6 o C_5-C_6 , estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más

(p.e., uno, dos, tres o cuatro) grupos seleccionados independientemente de halógeno (p.e., fluor, cloro, bromo y yodo), ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8, o 5 a 6 miembros que comprende un grupo de anillo O, $S(O)p$ o NR^{10b} , o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno de anillo y opcionalmente uno o más (p.e., uno, dos o tres) heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo (tal como piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o pirrolidinilo), estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., fluor, cloro, bromo o yodo), ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{17}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo (particularmente pirimidinilo), haloalquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (p.e., trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluoroetilo), cicloalquilo C_3-C_8 o C_5-C_6 y alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) grupos seleccionados independientemente de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ o $NR^{18}R^{19}$.

En una realización, R^7 y R^8 cada uno representa independientemente hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende un grupo de anillo O o NR^{10a} , o un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 opcionalmente sustituido por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) grupos seleccionados independientemente de halógeno (p.e., fluor, cloro, bromo, or yodo), ciano, $S(O)_qR^n$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 o 5 a 6 miembros que comprende un grupo de anillo O, $S(O)p$ o NR^{10b} .

En otra realización, R^7 y R^8 cada uno representa independientemente hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende un grupo de anillo O o NR^{10a} , o un grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente de halógeno (p.e., fluor, cloro, bromo o yodo), ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 o 5 a 6 miembros que comprende un grupo de anillo O, $S(O)_p$ o NR^{10b} .

En una realización adicional, R^7 y R^8 cada uno representa independientemente un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende un grupo de anillo O o NR^{10a} (tal como tetrahidropiraniilo o N-acetilpiperidinilo) o un grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por OR^{12} .

En una realización alternativa, R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado, de 3 a 8 miembros, particularmente 4 a 7 o 5 a 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno de anillo, y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre y sulfonilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., fluor, cloro, bromo o yodo), ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo y alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o más (p.e., uno, dos, tres o cuatro) grupos seleccionados independientemente de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ o $NR^{18}R^{19}$.

De acuerdo con una realización adicional, R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno de anillo, y opcionalmente un

heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, pirimidinilo y alquilo C_1-C_2 alquilo, estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente de OR^{18} y CO_2R^{18} .

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

Metil 2-(4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Sal de di-trifluoroacetato de metil 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato,

Metil [4-({[3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

(R)-Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Etil 4-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoksi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*ter*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*ter*-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Etil 2-(1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)acetato,

Metil 1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-carboxilato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-(((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato,

(S)-Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

(R)-Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxietil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

(R)-Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((2-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

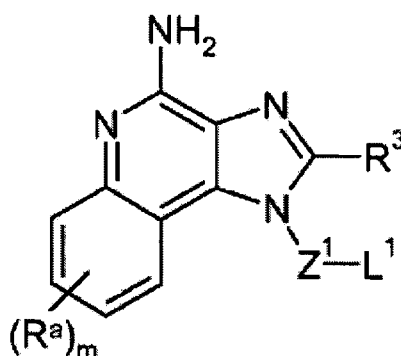
Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, y

sales farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los mismos.

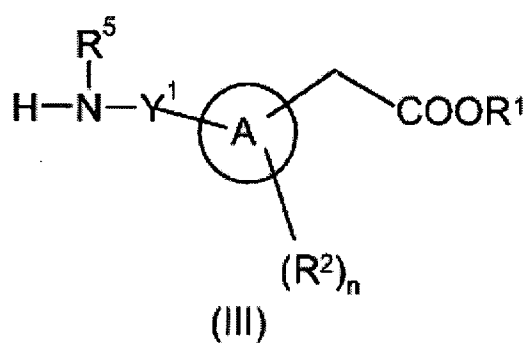
La presente invención provee adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, el cual comprende cualquiera de:

a) cuando X^1 es un grupo NR^5 , la reacción de un compuesto de formula (II)



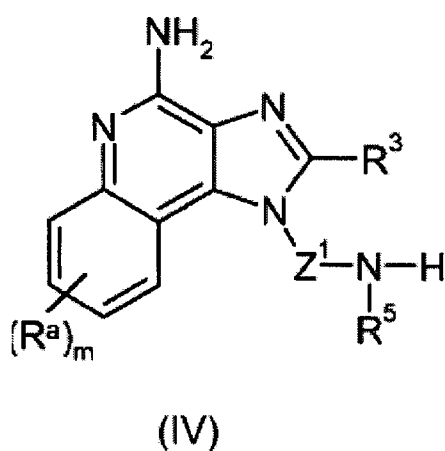
(II)

en donde Z^1 , R^3 , R^a y m son como se definieron en la formula (I) y L^1 es un grupo saliente, con un compuesto de formula (III)

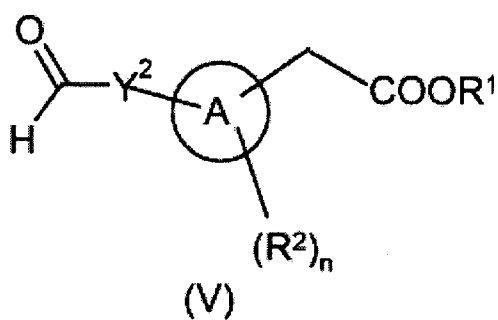


En donde Y^1 , R^1 , R^2 , R^5 , A y n son como se definieron en la formula (I); o

(b) cuando X^1 es un grupo NR^5 y Y^1 es alquileo C_1 - C_6 , la reacción de un compuesto de formula (IV)

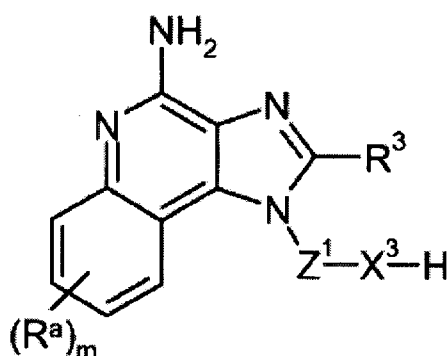


donde R^a , R^3 , R^5 , Z^1 y m son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (V)



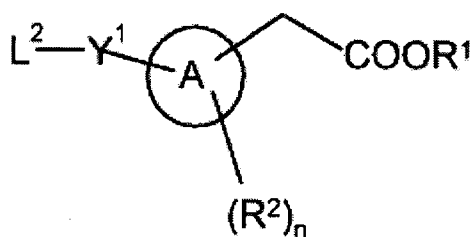
donde R^1 , R^2 , A y n son como se definieron en la formula (I) y Y^2 es un enlace o un grupo alquileo C_{1-5} en la presencia de un agente reductor adecuado (p.e., triacetoxiborohidruro de sodio); o

(c) cuando X^1 es un grupo NR^5 , O o S, la reacción de un compuesto de formula (VI)



(VI)

en donde X^3 es un grupo NR^5 , O o S, y Z^1 , R^3 , R^5 , R^a y m son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (VII)

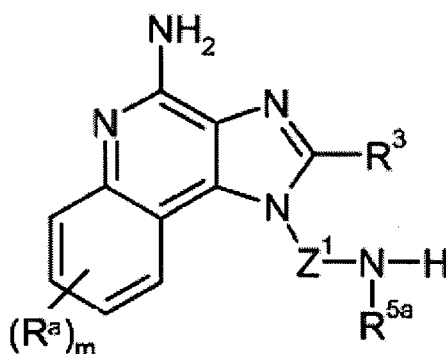


(VII)

donde Y^1 , R^1 , R^2 , A y n son como se definieron en la formula (I) y L^2 es un grupo saliente; o

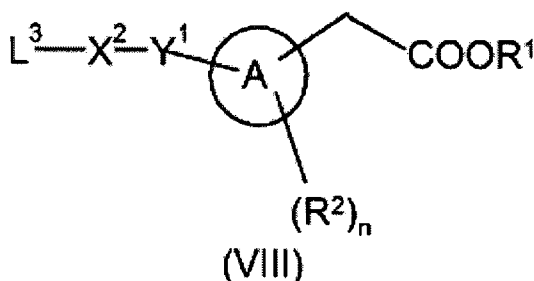
(d) cuando X^1 es un grupo $S(O)_p$, en donde p es 1 o 2, la oxidación de un compuesto de formula (I) donde X^1 es S; o

(e) cuando X^1 es un grupo NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^6CONR^5 , la reacción de un compuesto de formula (IVA)



(IVA)

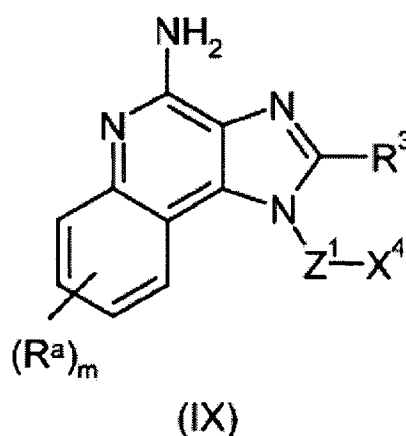
donde R^a , R^3 , Z^1 y m son como se definieron con relación a la formula (I) y R^{5a} es un grupo R^5 o R^6 como se definió con relación a la formula (I), con un compuesto de formula (VIII)



(VIII)

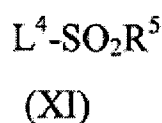
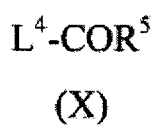
donde L^3 es un grupo saliente tal como halo, X^2 es un grupo CO , SO_2 , $CONR^6$ o $CONR^5$ respectivamente, y Y^1 , R^1 , R^2 , A y n son como se definieron con relación a la formula (I); o

(f) cuando X^1 es $CONR^5$ o SO_2NR^5 , la reacción de un compuesto de formula (IX)



donde X^4 es un ácido activado tal como un cloruro ácido o SO_2Cl , R^a , R^3 , Z^1 y m son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (II) como se definió anteriormente; o

(h) cuando X^1 es $>\text{N-COR}^5$ o $>\text{N-SO}_2\text{R}^5$, la reacción de un compuesto de formula (I) cuando X^1 es NR^5 , donde R^5 es hidrógeno, con un compuesto de formula (X) o (XI) respectivamente.



donde L^4 es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, cloro, y R^5 se define con relación a la formula (I);

y posteriormente, si se desea o es necesario, realizar una o más de las siguientes etapas:

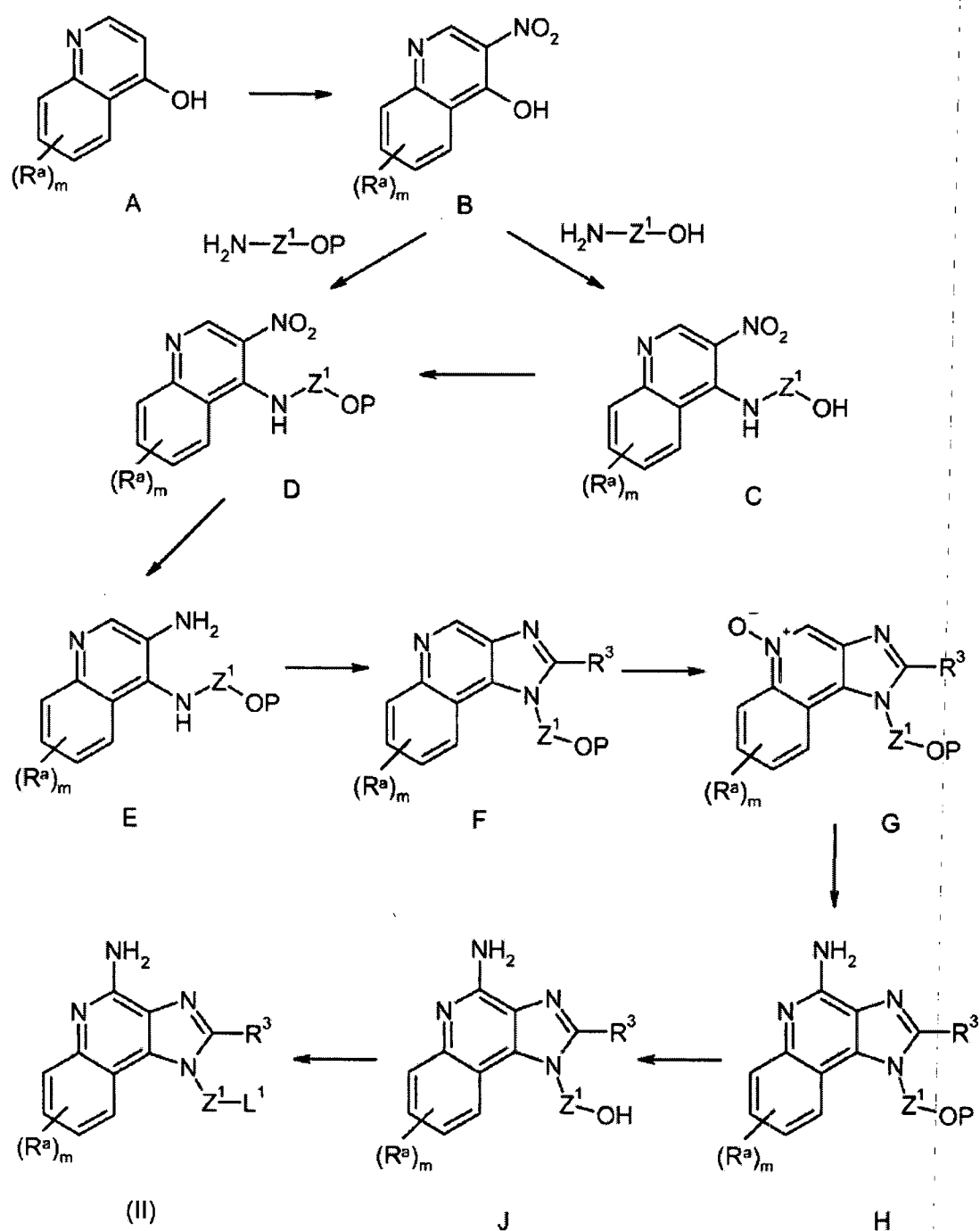
- convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de formula (I)
- remover cualquier grupo protector

- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En la reacción (a) y (c) anterior, los grupos salientes adecuados L^1 y L^2 son átomos de halógeno tal como bromo, o cloro, así como un alcohol activado tal como mesilato o tosilato. Las reacciones pueden convenientemente realizarse en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, 1- metil-2-pirrolidinona o *N,N*-dimetilformamida a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 150°C. La reacción puede realizarse convenientemente mediante la presencia de una base (p.e., carbonato de sodio o carbonato de potasio).

En el proceso (b), la reacción puede convenientemente realizarse en un solvente orgánico tal como 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 100°C.

Los compuestos de formula (II) se pueden preparar como se ilustra en el esquema de reacción A:



Esquema A

donde R^a , m , R^3 y Z^1 son como se definieron en relación con la fórmula (I) y P es un grupo protector.

El compuesto de formula (B) se prepara mediante nitración de un compuesto de formula (A). Agentes nitradores adecuados incluyen ácido nítrico. La reacción se efectúa convenientemente en un solvente orgánico tal como un ácido orgánico tal como ácido propiónico. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura elevada, por ejemplo desde temperatura ambiente hasta 150 °C.

Los compuestos de formula (C) se pueden preparar mediante la reacción del compuesto de formula (B) con una mezcla de tionil cloruro y DMF para dar el aril cloruro que puede ser luego desplazado con un aminoalcohol. La cloración se realiza convenientemente en un solvente tal como diclorometano, preferiblemente a temperatura elevada. El desplazamiento del cloruro con un aminoalcohol, se realiza convenientemente en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina o base de Hunigs y un solvente orgánico tal como diclorometano, a una temperatura en el rango de 0 a 40°C.

Los compuestos de formula (D) se preparan mediante la adición de un grupo protector adecuado al grupo terminal hidroxil. Esto se puede efectuar usando química convencional como se indica en, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Un grupo protector adecuado P para el grupo hidroxil es, por ejemplo, un grupo alcoilo tal como acetilo, un grupo Troilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo, o un grupo sililo, por ejemplo *ter*-butil(dimetil)sililo. Los compuestos de formula (D) también se pueden preparar mediante la adición de un aminoalcohol protegido a un compuesto de formula (B), usando las mismas condiciones anteriores.

El compuesto de formula (D) es luego reducido para formar un compuesto de formula (E). Agentes reductores adecuados incluyen polvo de hierro en un solvente adecuado tal como ácido acético o borohidruro de sodio en la

presencia de un catalizador adecuado tal como un cloruro de níquel al 15% en un solvente adecuado, tal como metanol o hidrogenación. Las condiciones de hidrogenación adecuadas incluyen el uso de gas hidrógeno a presión elevada, por ejemplo a 2-5 Bar en la presencia de un catalizador adecuado tal como un catalizador de platino sobre carbón al 1%. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente.

Los compuestos de formula (E) son entonces ciclizados para formar el compuesto de formula (F). Las condiciones de ciclización adecuadas incluyen la reacción con un cloruro ácido en la presencia de una base tal como trietilamina en un solvente adecuado como N-metil pirrolidinona o un ácido en la presencia de un reactivo de acoplamiento tal como O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato puro (HATU) en la presencia de una base tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como N-metil pirrolidina. Alternativamente, el compuesto de formula (F) se puede preparar mediante reacción de ciclización con un ortoéster en un solvente adecuado tal como N-metil pirrolidinona en la presencia de un catalizador adecuado tal como ácido toluensulfúrico al 10%mol. La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo de 30-150°C.

Los compuestos de formula (F) pueden ser oxidados a compuestos de formula (G) mediante la reacción con un agente oxidante tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzóico o peróxido de hidrógeno. La reacción se efectúa convenientemente en un solvente orgánico tal como diclorometano o etanol a temperaturas reducidas, por ejemplo, en el rango de -10 °C hasta temperatura ambiente.

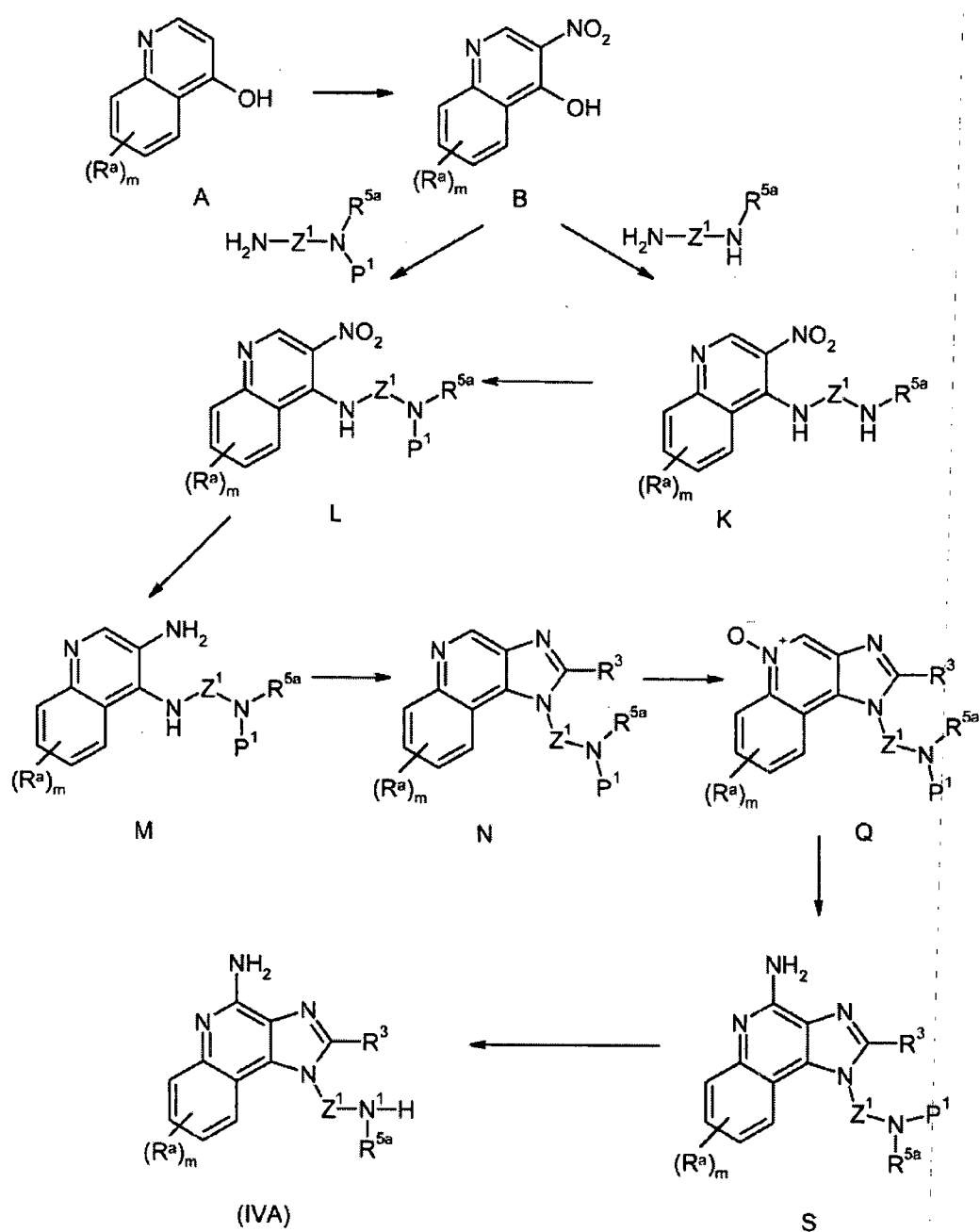
Posteriormente, el compuesto de formula (G) reacciona con p-toluensulfonil cloruro y amoníaco acuoso para convertirlo en el compuesto de formula (H). La reacción se realiza convenientemente en un solvente orgánico tal como

diclorometano. Las temperaturas en el rango de 0-40°C y de conveniencia a temperatura ambiente son adecuadamente empleadas.

La desprotección del compuesto resultante de formula (H) produce un compuesto de formula (J). Las condiciones de desprotección para los grupos protectores adecuados varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo, o alcoxicarbonilo o un grupo Troilo puede ser removido por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal de álcali, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo bencilo puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbón.

El producto de formula (J) es entonces convertido a un compuesto de formula (II) mediante la formación de un grupo saliente adecuado tal como halo, por ejemplo, cloro o bromo, o un alcohol activado tal como un mesilato o tosilato. Por ejemplo, el cloruro puede formarse mediante la reacción del compuesto de formula (J) con tionil cloruro. Preferiblemente en un solvente tal como diclorometano a una temperatura entre 20-40°C.

Los compuestos de formulas (IV) y (IVA) se pueden preparar mediante una ruta análoga a la ilustrada en el Esquema B.



Esquema B

donde R^a , m , R^3 y Z^1 son como se definieron en relación con la formula (I), R^{5a} es como se definió con relación a la formula (IVA) y P^1 es un grupo protector de amino.

Los compuestos de formula (K) o (L) se pueden preparar mediante la reacción del compuesto de formula (B) con una mezcla de tionil cloruro y DMF para dar el aril cloruro que puede entonces ser desplazado con un di-amino alcano, o una forma protegida del mismo. La cloración se lleva a cabo convenientemente en un solvente tal como diclorometano, preferiblemente a temperatura elevada. El desplazamiento del cloruro con un di-amino alcano, o una forma protegida del mismo, se realiza convenientemente en la presencia de una base por ejemplo trietilamina o base de Hunigs y en un solvente orgánico tal como diclorometano, a una temperatura en el rango de 0 a 40°C.

Cuando se usa un diaminoalcano, se prepara un compuesto de formula (K) que puede ser posteriormente protegido para formar un compuesto de formula (L) usando métodos convencionales.

Un grupo protector P¹ adecuado es por ejemplo, un grupo tal como un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo bencilóxicarbonilo. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo.

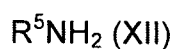
La reducción del producto de formula (L) usando por ejemplo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reducción del compuesto de formula (D), producirá un compuesto de formula (M). Este a su vez puede ser ciclizado hasta un compuesto de formula (N) usando condiciones análogas a las descritas anteriormente para la ciclización del compuesto de formula (E), oxidado hasta un compuesto de formula (Q) usando condiciones análogas a las descritas anteriormente para el compuesto de formula (F), y el producto reaccionar con p-toluensulfonil cloruro y amoníaco acuoso para formar el

compuesto de formula (S) usando, por ejemplo condiciones análogas a las descritas anteriormente para la preparación del compuesto de formula (H).

La desprotección del compuesto resultante de formula (S) produce un compuesto de formula (IV). Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varía necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo puede ser removido por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal de álcali, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo alcóxicarbonilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede ser removido, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector de ftaloilo que puede ser removido mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

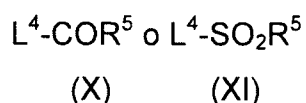
Convenientemente, en el Esquema B, R^5 es hidrógeno, el cual puede ser convertido a un grupo R^5 diferente posteriormente, por ejemplo una vez el compuesto de formula (IV) ha sido convertido a un compuesto de formula (I).

Los compuestos de formula (VI) en donde X^1 es NR^5 se pueden preparar mediante reacción de los compuestos de formula (II) con compuestos de formula (XII)



Las condiciones de acoplamiento serán similares a las descritas anteriormente para las reacciones (a) y (c).

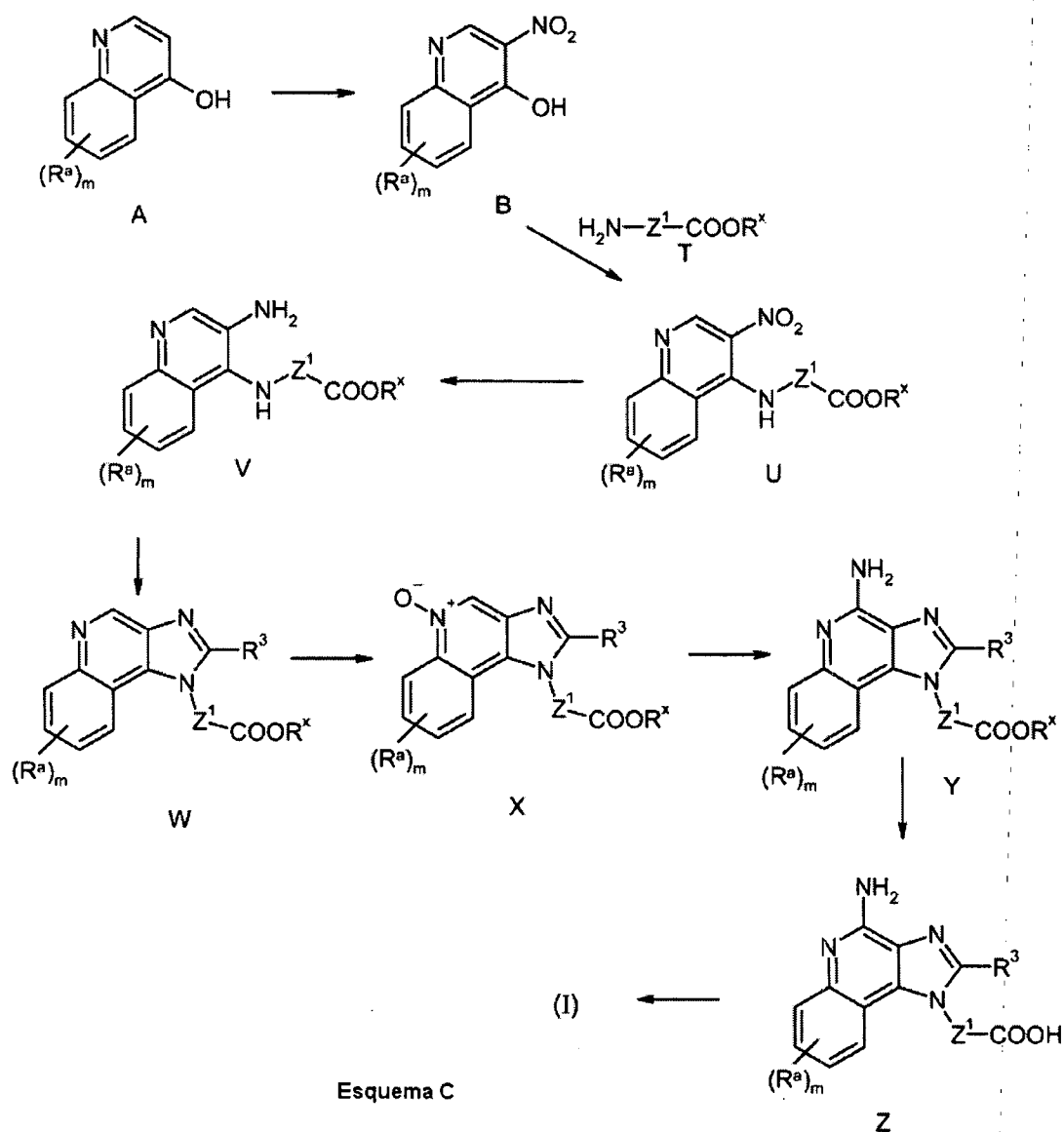
Los compuestos de formula (I) pueden ser convertidos a otros compuestos de formula (I) usando métodos convencionales. Por ejemplo, en el proceso (h) anterior, los compuestos donde R^5 es hidrógeno pueden reaccionar con compuestos de formula (X) o (XI);



donde L^4 es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, y R^5 se define en relación con la formula (I). La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, dimetilformamida y/o diclorometano opcionalmente en la presencia de una base tal como trietilamina. Se emplean temperaturas en el rango de 0 hasta 150 °C de manera conveniente.

Igualmente, la oxidación de los compuestos de formula (I) durante el proceso (d) anterior se puede realizar bajo condiciones convencionales, por ejemplo mediante la reacción con un agente oxidante tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzóico o peróxido de hidrógeno. La reacción se efectúa convenientemente en un solvente orgánico tal como diclorometano o etanol a temperaturas por ejemplo en el rango de 0-40 °C.

Los compuestos de formula (IX) anterior, donde X^4 es un ácido activado tal como un cloruro ácido, se preparan convenientemente mediante una reacción indicada en el Esquema C.



Esquema C

Las condiciones usadas para las reacciones usadas en el Esquema C, son generalmente similares a las usadas en las etapas análogas del Esquema B. Un compuesto de formula Y puede ser convertido a un compuesto de formula Z con una base tal como hidróxido de litio o sodio, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o metanol y agua. Alternativamente, el éster puede ser hidrolizado bajo condiciones ácidas tal como HCl acuoso, preferiblemente a temperatura elevada. Un compuesto de formula (I) puede ser preparado a partir de un compuesto de formula (Z) mediante activación del ácido a un acil haluro,

tal como cloruro con un reactivo tal como tionil cloruro, luego tratado con un compuesto de formula (III). La formación del cloruro ácido puede en forma conveniente realizarse pura o en un solvente orgánico tal como diclorometano a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 80°C. El ácido activado es entonces tratado con un compuesto de formula (III), la reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, con una base tal como trietilamina a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 80°C. Alternativamente, el ácido puede ser activado con un agente de acoplamiento tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato.

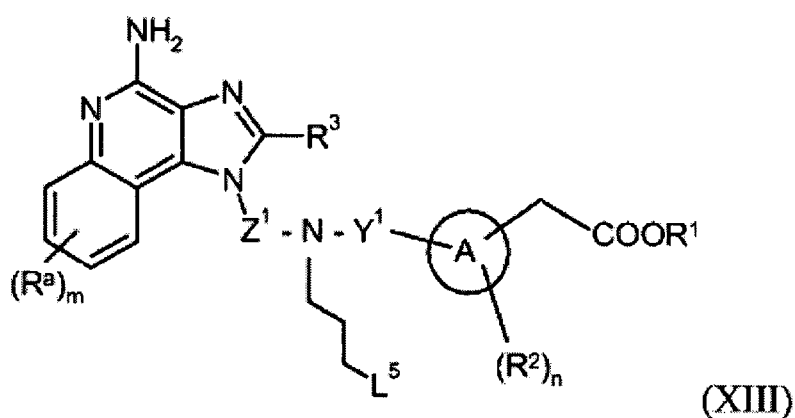
Los compuestos de formula (IX) anterior, en donde X^4 es SO_2Cl se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (II) con sulfito de sodio, luego tratamiento del sulfonato con un reactivo de cloración tal como tionil cloruro o pentacloruro de fósforo para dar el sulfonil cloruro. El sulfonil cloruro puede entonces reaccionar con un compuesto de formula (III) para dar un compuesto de formula (I). La reacción puede llevarse a cabo de forma conveniente en un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano o diclorometano, con una base tal como trietilamina a una temperatura, por ejemplo, en el rango de 0 a 80°C.

Un compuesto de formula (I) en el cual X^1 es NR^5 y R^5 es hidrógeno, puede ser convertido a un compuesto correspondiente de formula (I) en el cual R^5 es $-COCH_2NR^7R^8$ mediante la reacción con cloroacetil cloruro seguida por una amina de formula R^7R^8NH , donde R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente. La primera etapa se realiza convenientemente en un solvente orgánico tal como diclorometano o acetonitrilo, con un equivalente de cloroacetil cloruro. Se emplean de forma conveniente temperaturas en el rango de 0°C a 50°C. En la segunda etapa la reacción se lleva a cabo en forma

conveniente en un solvente orgánico tal como diclorometano o acetonitrilo, con exceso de una amina R^7R^8NH . Se emplean de manera conveniente temperaturas en el rango de $0^\circ C$ a $100^\circ C$.

Un compuesto de formula (I) en el cual X^1 es NR^5 y R^5 es hidrógeno puede también ser convertido a un compuesto correspondiente de formula (I) en el cual R^5 es un grupo alquilo C_1-C_6 (p.e., propilo) sustituido por NR^7R^8 mediante la reacción con un compuesto de formula (XX), $L^{10}-R^5$, donde L^{10} es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, cloro y R^5 es como se definió anteriormente. La reacción se realiza convenientemente en un solvente orgánico tal como dimetilformaldehído o acetonitrilo, con preferiblemente un equivalente de compuesto de formula (XX) opcionalmente en la presencia de una base tal como trietilamina y una sal tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio. Se emplean de manera conveniente temperaturas en el rango de $0^\circ C$ a $100^\circ C$.

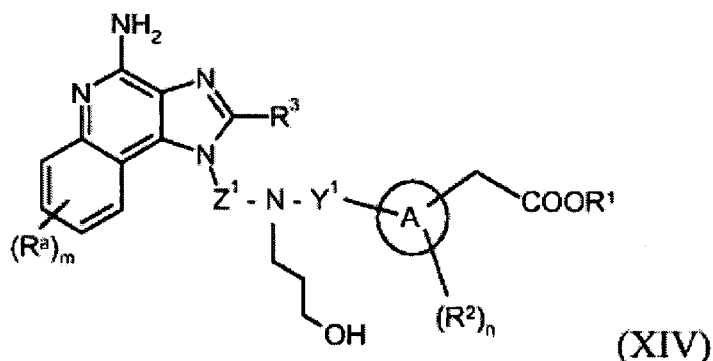
Un compuesto de formula (I) en el cual X^1 es NR^5 y R^5 es un grupo alquilo C_1-C_6 (p.e., propilo) sustituido por NR^7R^8 también se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XIII)



donde L^5 es un grupo saliente, por ejemplo cloro o mesilato y m , R^a , R^1 , n , R^2 , R^3 , A , Z^1 y Y^1 son como se definieron anteriormente, con una amina de formula (XXI), R^7R^8NH , donde R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente. La

reacción se puede realizar usando un exceso de la amina R^7R^8NH en un solvente orgánico tal como DMF o dioxanos a una temperatura en el rango de, por ejemplo, $40^{\circ}C$ - $150^{\circ}C$. Se puede usar yoduro de sodio como un aditivo en la reacción.

Un compuesto de formula (XIII) se puede preparar a partir del compuesto de formula (XIV) correspondiente.



El alcohol puede ser convertido a un grupo saliente usando métodos convencionales, por ejemplo, mediante la reacción con tionil cloruro en un solvente apropiado tal como DCM a una temperatura de 20 - $100^{\circ}C$.

Un compuesto de formula (XIV) se puede formar usando la ruta del Esquema A y la química anterior.

Los compuestos de formulas (III), (V), (VII), (VIII), A, (XII), (XX) y (XXI) son compuestos conocidos o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos, mediante métodos convencionales.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos pueden requerir ser protegidos mediante grupos protectores. Así, la

preparación de los compuestos de formula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la remoción de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley- Interscience (1999).

Los compuestos de formula (I) anterior pueden ser convertidos a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metansulfonato o *p*-toluensulfonato. Las sales preferidas incluyen sales de ácido dimetan sulfónico, monosacarina, disacarina, ácido di-1-hidroxi-2-naftóico (di-xinafoato), ácido dibencensulfónico (di-besilato), ácido mandélico y fumárico.

Los compuestos de formula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de formula (I) y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. El uso de tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas.

Los compuestos de formula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor tipo toll (especialmente TLR7), y por ende, se pueden usar en el tratamiento de:

1. El tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma, incluyendo bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármaco (incluyendo inducida por aspirina y NSAID) y asma inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, otras causas de hiperrespuesta de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema, bronquiectasis, fibrosis quística, sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosa criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis, y otras infecciones por hongos; complicaciones de trasplante pulmonar; desórdenes vasculíticos o trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica estacional y perenne incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

2. piel: soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborréica, dermatitis herpetiforme, linquen plano, linquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus discoide eritematoso, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino; síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos; cáncer de piel diferente a melanoma

y otras lesiones displásicas; desordenes inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijadas por fármaco.

3. Ojos: blefaritis, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis, uveitis anterior y posterior; coroiditis; desordenes autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina, oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo virales, de hongos y bacterianas.

4. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);

5. Rechazo de aloinjerto: agudo o crónico, seguido de por ejemplo, transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o seguido de transfusión de sangre; o injerto crónico versus enfermedad hospedera.

6. Otros desordenes autoinmunes y alérgicos incluyendo artritis reumatoide, síndrome irritable del intestino, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopenia idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome de antifosfolípido y síndrome de Sazary;

7. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo de próstata, seno, pulmón, ovario, pancreático, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales, y malignidades que afectan la médula espinal (incluyendo

leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgking o diferente de Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias de tumor; y síndromes paraneoplásticos, y

8. enfermedades infecciosas: enfermedades por virus tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus del herpes simple, molusco contagioso, variola, virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), virus de papiloma humano (HPV), citomegalovirus (CMV), virus de varicela zoster (VZV), rinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y micobacteria avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades por hongos, clamidia, Candida, aspergilo, meningitis criptocócica, pneumocystis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosoma y leishmaniasis.

Los compuestos de formula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen propiedades antifármaco. Un antifármaco se define como un derivado sintético activo que está diseñado para sufrir biotransformaciones a una forma menos activa fácilmente excretable a la entrada a la circulación sistémica, minimizando, por ende, los efectos secundarios sistémicos. Así, a su administración, un compuesto de la invención se degrada rápidamente enzimáticamente para dar un producto de degradación que tiene un efecto médico sustancialmente reducido. Un efecto médico como se define aquí, significa una actividad farmacológica del compuesto de la invención, incluyendo específicamente actividad inductora de interferona y/o supresión de la actividad de producción de IL-4/IL-5.

El efecto médico del producto de degradación es preferiblemente 10 veces, más preferiblemente 100 veces menos que el del compuesto de la invención (p.e. compuesto base).

La actividad farmacológica se puede medir usando métodos conocidos en la técnica, usando preferiblemente métodos de evaluación in vitro tales como kits de ELISA disponibles comercialmente o el ensayo biológico descrito en el Ejemplo 7 de la presente descripción.

Así, la presente invención provee un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente " de deben interpretar en concordancia.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante al tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o están de otra forma considerados en riesgo aumentado de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas a quienes se les ha identificado mediante pruebas o detección genética ser particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o condición.

En particular, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento del asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas y dermatosis.

El tratamiento anti-cáncer definido anteriormente puede aplicarse como una única terapia o puede involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-tumor:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y combinaciones de estos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea); antibióticos antitumor (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotero e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilolotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) agentes citoestáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin y buserelin), progestógenos (por ejemplo acetato de

megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5α -reductasa como finasterida;

(iii) agentes anti-invasión (por ejemplo inhibidores de la familia c-Src quinasa como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)epoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341) y *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il-amino}tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658- 6661), e inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de uroquinasa plasminógena o anticuerpos a Heparanasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225]), y cualquier anticuerpo del factor de crecimiento o receptor del factor de crecimiento revelado por Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp 11-29); tales inhibidores incluyen también inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia EGFR de tirosina quinasa tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tal como lapatinib, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocito, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta tal como imatinib, inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo inhibidores de la señal Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa,

por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006)), inhibidores de la señalización celular mediante MEK y/o AKT quinasas, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocito, inhibidores c-kit, inhibidores de ab1 quinasa, inhibidores de quinasa del receptor IGF (factor de crecimiento tipo insulina); inhibidores de aurora quinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependiente de ciclina tales como inhibidores CDK2 y/o CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo el anticuerpo bevacizumab (Avastin™) del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular e inhibidores de tirosina quinasa del receptor de VEGF tales como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474; Ejemplo 2 de WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 de WO 00/47212), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) y SUI 1248 (sunitinib; WO 01/60814), compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta3$ y angiostatina)];

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatina A4 y los compuestos revelados en las Solicitudes de Patente Internacional WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) terapias en contra sentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a los objetivos listados anteriormente, tales como ISIS 2503, un contrasentido anti-ras;

(viii) criterios de terapia del gen, incluyendo por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, criterios GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellas que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia del gen de resistencia multi-fármaco; y

(ix) criterios de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tales como transfección con citocinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, criterios que usan líneas de célula de tumor transfectada con citocina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

La invención aun provee además un método de tratamiento, o reducción del riesgo de una enfermedad o condición obstructiva de las vías aéreas (p.e., asma o EPOC) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo definido anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará, por su puesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosis diaria del compuesto de la invención, si es inhalado, puede estar en el rango de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). Alternativamente, si el

compuesto es administrado oralmente, entonces la dosis diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango de 0.01 microgramos por kilgramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 miligramos por kilgramo de peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de formula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar por si solos, pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal de formula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulacones farmacéuticas adecuadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals - The Science de Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 %p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50 %p, del ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención provee además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo definido anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (p.e., a la piel o al pulmón y/o vías aéreas) en la forma, p.e., de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones en polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler[®]; o sistémicamente, p.e., mediante administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en la forma de una solución, suspensión o emulsión estéril para inyección (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión); o mediante administración rectal en la forma de supositorios.

Las formulaciones en polvo seco y aerosoles de HFA presurizado de los compuestos de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar mediante inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto está convenientemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferiblemente un diámetro de masa media de menos de 10 micrómetros (μm), y puede estar suspendido en una mezcla propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ o sal del mismo, (por ejemplo, ácido oléico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis única o múltiple, y puede ser un inhalador de polvo seco activado por respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto de la invención finamente dividido con una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono, di o polisacárido, un alcohol de azúcar, u otro poliol. Vehículos adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar

recubierto por otra sustancia. La mezcla en polvo también puede ser dispensada en cápsulas de gelatina duras, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado puede ser llenado en el depósito de fármaco de un inhalador de dosis múltiple, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler® en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que es luego inhalada por el paciente. Con este sistema, el ingrediente activo, con o sin una sustancia vehículo, es entregado al paciente.

Para administración oral, el compuesto de la invención puede ser mezclado con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietileno glicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimirse en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución de azúcar concentrada, que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta puede estar recubierta con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, el compuesto de la invención puede ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietileno glicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto usando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para tabletas. También se pueden llenar formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención en cápsulas de gelatina duras.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilen glicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en conjunto con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

Por lo tanto, la invención se relaciona adicionalmente con terapias de combinación en donde un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención es administrada en forma concurrente o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias EPOC, asma, rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden ser combinados con agentes tales como inhibidores del factor alfa de necrosis de tumor (TNF- α) tales como anticuerpos anti-TNF monoclonales (Remicade, CDP-870, y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF (tal como Enbrel); inhibidores de ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 no selectivos ya sea aplicados tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam,

celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides (ya sea administrados mediante rutas tópicas, orales, intramusculares, intravenosas, o intra-articulares); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u oral;

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituida)-tiofen-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-*ter*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftaleno piridinil-sustituido tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista receptor para leucotrienos (LT B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄) seleccionado del grupo que consiste de las fenotiazin-3-*i*ls tal como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantantina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor de la isoenzima PDE selectivo incluyendo un inhibidor de PDE₄, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D}, o un inhibidor de PDE₅.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicado oralmente, tópicamente o parenteralmente.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un agente anticolinérgico incluyendo antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista beta-adrenoceptor (incluyendo subtipos 1-4 de beta receptor) tales como isoprenalina, salbutamol,

formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un imitador del factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMPs), p.e., las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención junto con moduladores de la función del receptor de quimioquina tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 para la familia C-X3-C.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención junto con una citoquina o modulador de la función de citoquina, incluyendo incluyendo alfa-, beta-, y gamma-interferonas; interleucinas (IL) incluyendo IL1 a 15, y antagonistas o inhibidores de interleucina, incluyendo agentes que actúan sobre las rutas de señalización de citoquina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención y otro agente anti-inflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de transcriptasa reversa nucleósida tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de transcriptaza reversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

Un compuesto de la invención también se puede usar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento de cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplástico o una combinación de estos, como se usan en oncología médica, tales como un agente alquilante (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan, o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como fluoropirimidina como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gamcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumor (por ejemplo una antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide vinca como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide como taxol o taxotero); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilolotoxina como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan y camptotecina);
- (ii) un agente citoestático tales como un antioestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin o buserelin), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa como finasterida;
- (iii) un agente que inhibe la invasión de célula de cáncer (por ejemplo un inhibidor de metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de uroquinasa plasminógena);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa, o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la familia EGFR de tirosina quinasa tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de factor de crecimiento derivado de plaqueta, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocito;

(v) un agente antiangiogénico tal como el que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab (Avastin™) del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular, un compuesto revelado en WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354) o un compuestos que trabaja mediante otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);

(vi) un agente de daño vascular tales como Combretastatina A4 o un compuesto revelado en WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 o WO02/08213;

(vii) un agente usado en terapia en contra sentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un contrasentido anti-ras;

(viii) un agente usado en criterios de terapia del gen, por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, criterios GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia del gen de resistencia multi-fármaco; y

(ix) un agente usando en un criterio de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tales como transfección con citocinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, criterios que usan líneas de célula de tumor transfectadas con citocina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

La presente invención se explicará adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Experimental

A menos que se declare de otra forma, las soluciones orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. RPHPLC significa HPLC preparativa de fase reversa usando columnas Waters Symmetry C8, Xterra, Xbridge o Phenomenex Gemini empleando acetonitrilo y cualquiera de acetato de amonio acuoso, amoníaco, ácido fórmico o ácido trifluoroacético como amortiguador, cuando sea apropiado. La cromatografía de columna se realizó sobre gel de sílice. El tratamiento con SCX significa que la muestra se absorbió sobre SCX y

se eluyó con un solvente apropiado tal como metanol o acetonitrilo, luego el producto en base libre se eluyó con amoníaco acuoso/metanol.

Se usan las siguientes abreviaturas;

EtOAc	etil acetato
DCM	diclorometano
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
MeOH	metanol
TFA	ácido trifluoroacético
HCl	cloruro de hidrógeno
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
NaHCO ₃	hidrógeno carbonato de sodio
TEA	triethylamina
MeCN	acetonitrilo
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
ta	temperatura ambiente
h	horas
min	minutos
M	molar
MS	espectrometría de masas
PyBop	Benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
APCI	método de ionización química atmosférica
ESI	método de ionización de vaporización de electrón

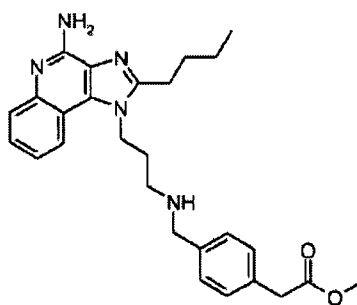
RMN

Resonancia Magnética Nuclear

Detalles de los Instrumentos:

La máquina de XRPD - PANalytical CubiX PRO en configuración 0-0 en el rango de barrido 2° a $40^\circ 2\theta$ con exposición de 100 segundos por incremento de 0.02° . Los rayos X fueron generados mediante un tubo de foco fino largo de cobre operado a 45kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre era de $1.5418 \text{ \AA}$. Los datos fueron recolectados sobre sujetadores de fondo cero sobre los cuales se colocaron $\sim 2\text{mg}$ del compuesto. El sujetador estaba hecho de un único cristal de silicio, que había sido cortado a lo largo de un plano de no difracción, y luego pulido sobre un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre su superficie fueron anulados mediante extinción de Bragg.

Los termogramas de DSC se midieron usando un Calorímetro de Barrido Diferencial TA Q1000, con cubetas de aluminio y tapas perforadas. Los pesos de muestra variaron entre 0.3 a 5mg. El procedimiento se realizó bajo un flujo de gas nitrógeno (50mL/min) y la temperatura estudiada de 25 a 300°C a un aumento de tasa de temperatura constante de 10°C por minuto.

Ejemplo 1**Metil****2-(4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato**

(i) **3-nitroquinolin-4-ol**

Se combinaron 4-hidroxiquinolina (22.2g) y ácido propiónico (200mL) y calentaron hasta 125°C. Se agregó ácido nítrico (21.5mL) por gotas durante 1.5h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo por un adicional de 15min y se enfrió hasta ta. La mezcla fue diluida con etanol y el sólido fue recolectado mediante filtración al vacío. El sólido fue lavado con etanol, agua, luego etanol. El residuo se sometió a reflujo en etanol y las mezclas calientes se filtraron y secaron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 22g

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 13.00 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.26 (1H, m), 7.81 (1H, ddd), 7.75 - 7.71 (1H, m), 7.53 (1H, ddd)

(ii) ***ter*-butil {3-[(3-nitroquinolin-4-il)amino] propil}carbamato**

A una solución agitada de 3-nitroquinolin-4-ol (8.15g) en DCM (100mL) se le agregó DMF (3.33mL) y tionil cloruro (3.47mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2.5h cuando todos los sólidos se disolvieron. La solución fue enfriada hasta 0 °C y se agregó gota a gota una solución de *ter*-butil éster del ácido (3-aminopropil)-carbámico (8.3g) y Et_3N (6.5mL) en DCM (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturada y el producto se extrajo usando DCM. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, agua, secada, filtrada y los solventes evaporados. El residuo fue triturado con dietiléter para dejar el compuesto del subtítulo (13 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3) 9.66 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.77 (1H, t), 7.49 (1H, ddd), 4.65 (1H, s), 4.01 (2H, dd), 3.33 (2H, q), 2.02 (2H, quinteto), 1.40 (9H, s)

MS: APCI (+ve): 347

(iii) *ter*-butil {3-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]propil}carbamato

El producto del paso (ii) (12g) se disolvió en THF seco (250mL), se agregó catalizador de PT/C al 1% (3g) y la mezcla de reacción fue hidrogenada (presión de H₂: 3 bar) por 72h a ta. El producto fue filtrado a través de un papel filtro de fibra de vidrio y purificado mediante columna de óxido de Aluminio neutro eluyendo con MeOH 4% en DCM y purificada adicionalmente mediante RPHPLC para dar el compuesto del subtítulo, rendimiento 1.3g.

RNM ¹H δ (CD₃OD) 8.34 (1H, s), 8.09 - 8.02 (1H, m), 7.80 - 7.74 (1H, m), 7.44 - 7.38 (2H, m), 3.34 - 3.30 (2H, m), 3.21 - 3.10 (2H, m), 1.78 - 1.67 (2H, m), 1.42 (9H, s)

(iv) *ter*-butil [3-(2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato

El producto del paso (iii) (1.23 g) se disolvió en NMP (25mL) y se agregó por gotas valeril cloruro (0.46mL). La mezcla de reacción se agitó por 1.5h a ta, se calentó hasta 50 °C por 24 h, luego se calentó hasta 80 °C por 2 días. El solvente fue evaporado y la mezcla de reacción se vertió en DCM. El precipitado sólido fue filtrado y el filtrado fue purificado sobre sílice eluyendo con MeOH 10% en DCM para dar el compuesto del subtítulo (0.9g).

RMN ¹H δ (CDCl₃) 9.29 (1H, s), 8.28 (1H, dd), 8.20 (1H, d), 7.72 - 7.59 (2H, m), 4.80 - 4.69 (1H, m), 4.60 (2H, t), 3.03 - 2.92 (2H, m), 2.72 (1H, s), 2.21 - 2.09 (2H, m), 1.57 - 1.50 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.02 (3H, t) 2H bajo el pico de NMP
MS: APCI (+ve): 383

(v) *ter*-butil [3-(2-butil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato

El producto del paso (iv) (0.9g) se disolvió en DCM (25mL) y se enfrió hasta 5 °C. Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzóico (0.203g) y la reacción se dejó tibia hasta ta. La mezcla de reacción se agitó por 2 h, se agregó más ácido 3-cloroperoxibenzóico (0.30g) y la mezcla de reacción se agitó por un adicional de 2h. La mezcla de reacción fue vertida en solución de bisulfito de sodio saturado, se extrajo con DCM, se secó, filtró y evaporó para dar el subtítulo (0.9 g).

MS: APCI (+ve): 399

(vi) *ter*-butil [3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil]carbamato

Se agregó cloruro de p-toluensulfonilo (0.43g) por porciones a una mezcla agitada vigorosamente del producto del paso (v) (0.9 g) en DCM (25 mL) y solución de hidróxido de amonio (35%, 2.5 mL) a 0 °C. La mezcla se dejó tibia hasta ta durante 2 h, luego se dividió entre agua/DCM, se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó, filtró y el solvente se evaporó. El producto sólido fue triturado con dietiléter para dar el compuesto del subtítulo (0.6 g).

MS: APCI (+ve): 398

(vii) 1-(3-aminopropil)-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

El producto del paso (vi) (0.6 g) se disolvió en DCM (5mL) y se adicionó TFA (5mL). La mezcla de reacción se agitó por 20min, los solventes fueron evaporados y el producto purificado mediante resina SCX, eluyendo con amoníaco en solución de MeOH (3.5%). Rendimiento 380mg.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 8.06 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.33 (1H, t), 4.59 (2H, t), 3.02 - 2.80 (4H, m), 2.15 - 1.97 (2H, m), 1.96 - 1.77 (2H, m), 1.60 - 1.41 (2H, m), 1.01 (3H, t). MS: APCI (+ve): 298

(viii) Metil 2-(4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato

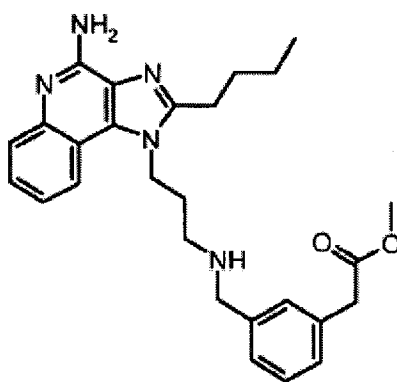
El producto del paso (vii) (55mg) fue combinado con metil (4-formilfenil)acetato (0.0329 g) y se agitó en THF (15mL) por 16h. Se agregó borohidruro de sodio (0.015g) seguido por MeOH (3 gotas) y la mezcla de reacción se agitó por 1h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante RPHPLC para dar el compuesto del título. Rendimiento 17mg.

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 8.12 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.30 (2H, d), 7.23 - 7.16 (3H, m), 6.41 (2H, s), 4.58 (2H, t), 3.71 - 3.63 (4H, m), 3.60 (3H, s), 2.93 (2H, t), 2.63 - 2.57 (2H, m), 2.02 - 1.92 (2H, m), 1.83 - 1.73 (2H, m), 1.47 - 1.37 (2H, m), 1.00 - 0.89 (3H, m).

MS: APCI (+ve): 460

Ejemplo 2

Metil 2-(3-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato



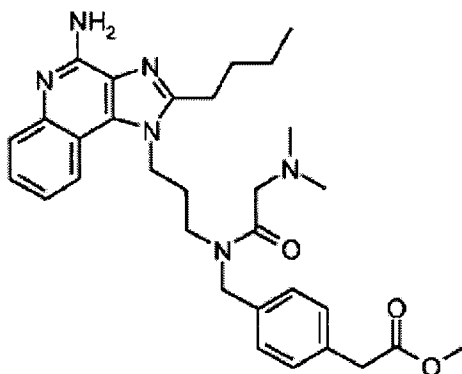
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 usando metil (3-formilfenil)acetato (34mg) para dar el compuesto del título, 13mg como un sólido blanco.

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 8.13 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.28 - 7.23 (3H, m), 7.21 - 7.16 (1H, m), 7.15 - 7.11 (1H, m), 6.41 (2H, s), 4.62 - 4.54 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.94 (2H, t), 2.63 - 2.58 (2H, m), 2.02 - 1.91 (2H, m), 1.84 - 1.73 (2H, m), 1.44 (2H, q), 0.95 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 460

Ejemplo 3

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato



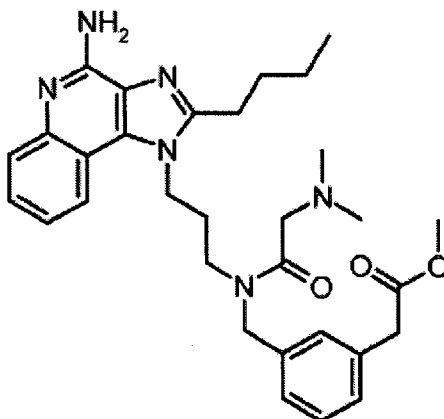
El producto del ejemplo 1 (15mg) se disolvió en una mezcla de DMF:DCM, 1:1 (5 mL) y se agregaron sal de clorhidrato de *N,N*-dimetilglicil cloruro (8mg) y Et_3N (0.0 mL). La mezcla de reacción se agitó por 72h. Se agregaron más sal de clorhidrato de *N,N*-dimetilglicil (0.050g) y Et_3N (0.06mL), la mezcla se agitó por un adicional de 16h. El producto fue purificado mediante RPHPLC.

RMN ^1H δ (CD_3OD) 8.05 - 7.96 (1H, m), 7.73 - 7.66 (1H, m), 7.54 - 7.45 (1H, m), 7.38 - 7.29 (1H, m), 7.17 - 7.01 (4H, m), 4.63 - 4.45 (4H, m), 3.63 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.51 - 3.33 (2H, m), 3.01 (1H, s), 2.94 - 2.85 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.22 - 2.13 (1H, m), 2.04 (4H, s), 1.88 - 1.78 (2H, m), 1.52 - 1.42 (2H, m), 1.35 - 1.25 (1H, m), 1.00 (3H, s)

MS: APCI (+ve): 545

Ejemplo 4

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato



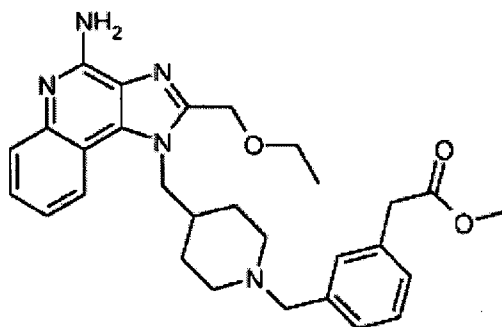
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 3 usando el producto del ejemplo 2 (27mg) para dar el compuesto del título 3mg como una goma incolora.

RMN ^1H δ (CD_3OD) 8.04 - 7.95 (1H, m), 7.73 - 7.65 (1H, m), 7.53 - 7.44 (1H, m), 7.37 - 7.30 (1H, m), 7.20 - 7.13 (1H, m), 7.11 - 6.98 (3H, m), 4.62 (1H, s), 4.57 - 4.44 (3H, m), 3.63 - 3.55 (2H, m), 3.55 - 3.39 (3H, m), 3.26 (1H, s), 3.01 (1H, s), 2.94 - 2.83 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.22 - 2.11 (1H, m), 2.07 - 1.95 (4H, m), 1.88 - 1.77 (2H, m), 1.52 - 1.41 (2H, m), 1.35 - 1.24 (2H, m), 1.02 - 0.91 (3H, m)

MS: APCI (+ve): 545

Ejemplo 5

Metil 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato, sal de di-trifluoroacetato



(i) 2-(etoximetil)-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, sal de di-trifluoroacetato

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1, pasos (i)-(vii) usando *ter*-butil 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato y etoxiacetil cloruro. MS: APCI (+ve): 340

(ii) Metil 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato, sal de di-trifluoroacetato

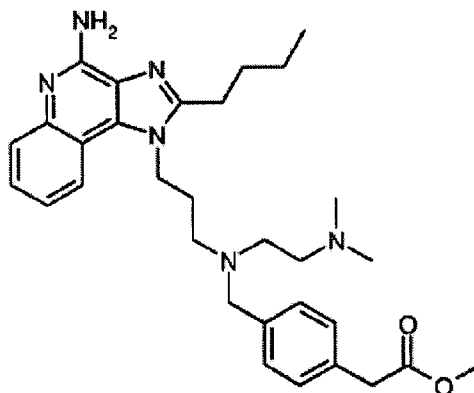
Una mezcla del producto del paso (i) (0.14g), metil [3-(bromometil)fenil]acetato (0.07g) y K₂CO₃ (0.25g) en DMF (5mL) se agitaron a ta por 18h. La mezcla fue filtrada, luego purificada mediante RPHPLC. El producto se disolvió en mezcla de metanol/TFA (4mL 10/1), el solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo triturado con dietiléter, rendimiento 25mg.

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 14.06 (1H, brs); 9.69 (1H, brs); 8.25 (1H, d); 7.83 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.58 (1H, t); 7.44-7.34 (4H, m); 4.79 (2H, s); 4.65 (2H, s); 4.21 (2H, s); 3.70 (2H, s); 3.63-3.55 (5H, m); 3.33 (2H, d); 2.90-2.75 (2H, m); 2.18 (1H, brs); 1.79-1.62 (4H, m); 1.18 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 502

Ejemplo 6

Metil [4-({[3-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]acetato



(i) *N*-(3-{{*ter*-butil(dimetil)silil}oxi}propil)-3-nitroquinolin-4-amina

A una solución agitada de 3-nitro-quinolin-4-ol (5 g) en DCM (70mL) se le agregó DMF (2.3mL), luego tionil cloruro (2.1mL) y la mezcla de reacción se sometió a refluxo por 3h. La solución fue enfriada hasta 0 °C y se agregó 3-{{*ter*-butil(dimetil)silil}oxi}propan-1-amina (6 g) seguida por la adición por gotas de Et₃N (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta por 2h, luego se dividió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica fue lavada con agua, secada, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue triturado con iso-hexano para dejar el compuesto del subtítulo (8.7 g).

MS: ESI (+ve): 362

(ii) *N*⁴-(3-{{*ter*-butil(dimetil)silil}oxi}propil)quinolin-3,4-diamina

Una mezcla del producto del paso (i) (8.5g), polvo de hierro (14g) en ácido acético se agitó a ta por 3h, se dividió entre EtOAc/agua. Los orgánicos fueron separados, lavados con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, secados y evaporados bajo presión reducida, rendimiento 4.85g.

MS: ESI (+ve): 332

(iii) 3-(2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil pentanoato

Se agregó valeril cloruro a una solución del producto del paso (ii) (4.85g) en NMP a ta. La mezcla se agitó a tap or 15min, se calentó a 100 °C por 6h, se enfrió, y dividió entre EtOAc/solución saturada de NaHCO₃. Los orgánicos fueron separados, lavados con agua, secados y evaporados bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc, rendimiento 2.15g.

MS: ESI (+ve): 368

(iv) 3-(2-butil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil pentanoato

Se agregó ácido 3-cloroperoxibenzóico (1.6 g) a una solución del producto del paso (iii) (2.15g) en DCM (30mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta ta, se agitó por 18h y se dividió entre DCM/solución saturada de bisulfito de sodio. Los orgánicos fueron separados, lavados con solución saturada de NaHCO₃, agua, secados y evaporados bajo presión reducida. Rendimiento 1.77g

MS: ESI (+ve): 384

(v) 3-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propan-1-ol

Se agregó p-Toluensulfonil cloruro (0.93g) por porciones a una mezcla agitada vigorosamente del producto del paso (iv) (1.77g) en DCM (50 mL) y solución de hidróxido de amonio (35%, 5mL) a ta. La mezcla de reacción se agitó por 3h, luego se dividió entre agua/DCM. Los orgánicos fueron lavados con solución saturada de NaHCO₃, agua, secados, y el solvente evaporado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (40mL), agua (20mL), luego se

agregó solución 6M de NaOH (2mL) y la mezcla se agitó a ta por 18h. El sólido formado fue filtrado, lavado con agua y secado, rendimiento 965mg.

MS: ESI (+ve): 299

(vi) *N'*-[3-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]-*N,N*-dimetiletan-1,2-diamina

Una mezcla del producto del paso (v) (0.96g) y tionil cloruro (10mL) en DCM (20mL) se calentó bajo reflujo por 6h, luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20mL), luego se agregó *N,N*-dimetiletilendiamina (10mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo por 24h. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo purificado mediante RPHPLC, rendimiento 0.512g.

MS: APCI (+ve): 369

(vii) Metil [4-({[3-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]acetato

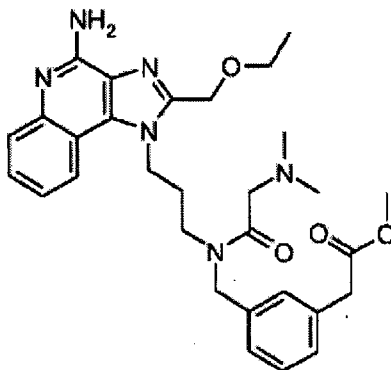
Una mezcla del producto del paso (vi) (0.25g), metil (4-formilfenil)acetato (0.15g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.2g) en NMP (10mL) se agitó a ta por 18h, luego se calentó a 45°C por 3h. Se agregó una porción adicional de metil (4-formilfenil)acetato (0.1g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.2g), luego se agitó a 45°C por 6h. La mezcla fue purificada mediante RPHPLC, rendimiento 0.035g.

RMN ¹H δ (DMSO-*d*₆) 8.02 (1H, d); 7.62 (1H, d); 7.40 (1H, t); 7.28 (2H, d); 7.21 (2H, d); 7.13 (1H, t); 6.47 (2H, s); 4.49-4.45 (2H, m); 3.66 (2H, s); 3.60 (2H, s); 3.59 (2H, s); 2.89 (2H, t); 2.61 (2H, t); 2.35 (2H, t); 2.07 (6H, s); 1.96-1.90 (2H, m); 1.82-1.74 (2H, m); 1.47-1.38 (2H, m); 0.94 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 531

Ejemplo 7

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato



(i) *ter*-butil [3-(2-etoximetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil]carbamato

El producto del ejemplo 1, paso (iii) (790mg) se disolvió en NMP (5mL), luego se agregaron EDCI (1.44g), HOBT (1g), ácido metoxiacético (0.71mL) y Et₃N (1 mL). La mezcla se agitó a 40°C por 15h, luego se calentó a 60°C por 5h. Después de enfriamiento hasta ta, la mezcla cruda se disolvió en dietil éter, se lavó con salmuera, se secó y evaporó bajo presión reducida, lo cual produjo 600mg del producto del subtítulo.

MS APCI +ve: 385

(ii) *ter*-butil [3-(2-etoximetil-5-oxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil]carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (v) usando el producto del paso (i).

MS APCI +ve: 401

(iii) *ter*-butil [3-(4-amino-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1, paso (vi) usando el producto del paso (ii).

MS APCI +ve: 400

(iv) 1-(3-aminopropil)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1, paso (vii) usando el producto del paso (iii)

MS APCI +ve: 300

(v) Metil 2-(3-((3-(4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato

Se agregó metil 2-(3-formilfenil)acetato (199mg) al producto del paso (iv) (334mg) en THF (20mL) a 25°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a ta por 6h. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1183mg) a la mezcla de reacción a ta bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó a ta por 15h. La mezcla de reacción fue neutralizada con agua y se disolvió en MeOH. El producto fue purificado mediante RPHPLC, lo que produjo 25mg del producto deseado como un sólido blanco.

MS APCI +ve: 462

(vi) Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil)-2-cloroacetamido)metil)fenil)acetato

Se agregó cloroacetil cloruro (0.059mL) al producto del paso (v) (25mg) en MeCN (2 mL) a ta bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a ta por 2h, luego se concentró *al vacío* y azeotropó con tolueno, rendimiento 30mg.

MS APCI +ve: 538

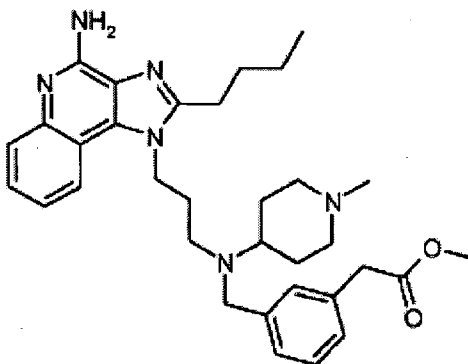
(vii) Metil (3-{[[3-(4-amino-2-etoximetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil](N,N-dimetilglicil)amino]metil}fenil)acetato

El producto del paso (vi) (30mg) se disolvió en DMF (2mL), luego se agregó una solución de dimetilamina (2M en THF, 0.279mL) a ta bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a ta por 16h. La mezcla fue purificada mediante RPHPLC para dar el compuesto del título, rendimiento 4.5mg.

RMN ^1H δ (CD_3OD) 8.05 - 7.95 (1H, m), 7.75- 7.65 (1H, m), 7.50 - 7.44 (1H, m), 7.39 - 7.35 (1H, m), 7.20 - 7.15 (1H, m), 7.14 - 7.07 (3H, m), 4.87 - 4.57 (8H, m), 3.64 - 3.54 (6H, m), 3.33 - 3.05 (4H, m), 2.31 - 2.05 (7H, m), 1.26 - 1.00 (3H, m) MS APCI +ve: 547

Ejemplo 8

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato



(i) 2-butil-1-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.07g) a una mezcla agitada del producto del ejemplo 1, paso (vii) (502mg) y 1-metilpiperidin-4-ona (0.21mL) en NMP (2 mL) a ta. La solución resultante se agitó a 50°C por 3h, luego se purificó mediante SCX, rendimiento 335mg.

MS: APCI (+ve): 395

(ii) Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato

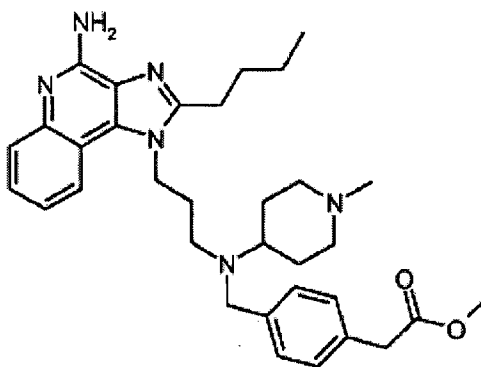
Una solución de metil 2-(3-formilfenil)acetato (0.15g) disuelto en NMP (10mL) se agregó a una solución agitada del producto del paso (i) (0.36g) en NMP (10mL) a ta. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.90g) a la mezcla, la temperatura aumentó hasta 50°C y la mezcla de reacción se agitó por 24h. La solución resultante se disolvió en metanol (0.5mL), se acidificó con ácido acético (0.5mL) y purificó mediante SCX. El producto crudo fue purificado adicionalmente mediante RPHPLC para dar el producto del título, rendimiento 22mg.

RMN ¹H δ (DMSO-d₆) 7.95 (1H, d); 7.59 (1H, d); 7.38 (1H, m); 7.27-7.04 (5H, m); 6.41 (2H, brs); 4.34 (2H, m); 3.62 (3H, m); 3.50 (2H, s); 3.29 (3H, s); 2.90-2.65 (4H, m); 2.30-2.40 (4H, m); 1.85-1.24 (9H, m); 0.92 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 557

Ejemplo 9

Metil 2-(4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato



(i) ácido 2-(4-(((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acético

Una solución de ácido 2-(4-formilfenil)acético (0.14g) disuelto en NMP (10mL) se agregó a una solución agitada del producto del ejemplo 8, paso (i) (0.34g) en NMP (10mL) a ta. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.90g) y la mezcla se calentó a 50°C por 24h. La solución resultante se disolvió en metanol (0.5mL), se acidificó con ácido acético (0.5mL) y purificó mediante SCX. El producto crudo fue purificado adicionalmente mediante RPHPLC para dar el producto del subtítulo, rendimiento 0.25g.

MS: APCI (+ve): 543

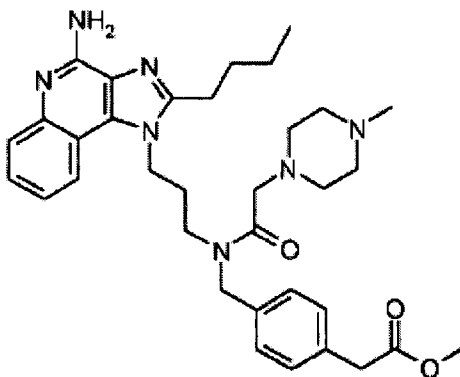
(ii) Metil 2-(4-(((3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato

Se agregó ácido sulfúrico (1mL) al producto del paso (i) (250mg) en MeOH (10mL). La mezcla se agitó a ta por 15h, luego el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante RPHPLC para dar el compuesto del título, rendimiento 6.2mg.

RMN ^1H δ (CD_3OD) 8.05 (1H, d); 7.72 (1H, d); 7.45 (1H, m); 7.25-7.20 (5H, m); 3.70- 3.62 (5H, m); 3.35-2.70 (8H, m); 2.29 (3H, s); 2.15-1.24 (13H, m); 0.92 (3H, t) MS: APCI (+ve): 557

Ejemplo 10

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



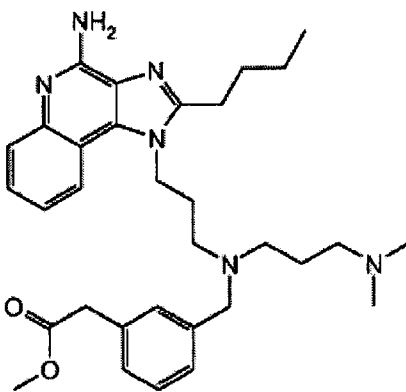
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7, pasos (vi)- (vii) usando el producto del ejemplo 1 y metil piperazina.

RMN ^1H δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.05 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.15 - 7.05 (5H, m), 4.65-4.40 (7H, m), 3.71 - 3.60 (5H, m), 3.45-2.20 (15H, m), 2.00-1.25 (5H, m), 0.95 (3H, t)

MS: APCI (+ve): 600

Ejemplo 11

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato



(i) 3-(3-nitroquinolin-4-ilamino)propan-1-ol

Se agregó tionil cloruro (6.3mL) a una mezcla de 3-nitroquinolin-4-ol (15g) y DMF (6.9mL) en DCM (200mL). La mezcla se calentó bajo reflujo por 3h, luego se enfrió hasta 0°C. Se adicionó lentamente 3-amino-1-propanol (7.3mL) seguido por la adición por gotas de TEA (36mL) y la mezcla se agitó a ta por 3h. El precipitado fue filtrado, lavado con DCM luego agua. El filtrado de DCM fue lavado con agua y evaporado bajo presión reducida, luego combinado con el sólido filtrado. Los sólidos combinados fueron triturados con éter y filtrados para dar un sólido amarillo, 19.2g

MS: APCI (+ve): 248

(ii) N-(3-(*ter*-butildimetilsililoxi)propil)-3-nitroquinolin-4-amina

Se agregó *ter*-butildimetilclorosilano (18g) a una mezcla del producto del paso (ii) (19.2g) e imidazol (15g) en DMF (200mL). La mezcla se agitó a ta por 16h, luego se dividió entre dietil éter y agua. Los orgánicos fueron separados, lavados con agua, secados, y evaporados bajo presión reducida. El residuo fue triturado con isohexano y filtrado para dar 21.8g de un sólido amarillo.

MS: APCI (+ve): 362

(iii) N⁴-(3-(*ter*-butildimetilsililoxi)propil)quinolin-3,4-diamina

Se agregó polvo de hierro (10g) a una solución del producto del paso (ii) (20g) en ácido acético (200mL) y MeOH (100mL). La mezcla se agitó a ta por 30min, luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue dividido entre DCM y agua, los orgánicos fueron separados, lavados con solución ac de NaHCO₃, agua, secados y evaporados bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 3-5% de MeOH en DCM para dar un aceite carmelito, 10.1g.

MS: APCI (+ve): 332

(iv) 2-butil-1-(3-(*ter*-butildimetilsililoxi)propil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

Se agregó por gotas pentanoil cloruro (3.7mL) a una solución agitada del producto del paso (iii) (10g) y TEA (5mL) en NMP (110mL) a ta bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a ta por 2h, luego se calentó hasta 100°C por 6h. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se dividió entre dietil éter/agua, los orgánicos fueron separados, lavados con agua, secados y evaporados bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 50-70% de EtOAc/isohexano, rendimiento 6.58g.

RNM ¹H δ (CDCl₃) 9.29 (s, 1H); 8.34-8.26 (m, 2H); 7.69-7.58 (m, 2H); 4.68 (t, 2H); 3.78 (t, 2H); 3.00 (t, 2H); 2.20-2.11 (m, 2H); 2.00-1.90 (m, 2H); 1.59-1.47 (m, 2H); 1.02 (H, 3H); 0.99 (s, 9H); 0.14 (s, 6H)

(v) 2-butil-1-(3-(*ter*-butildimetilsililoxi)propil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

Se agregó por porciones ácido 3-cloroperoxibenzóico (4g) a una solución del producto del paso (iv) (6.5g) en DCM (100mL) a 0-5°C. La mezcla se tibió hasta ta, se agitó por 3h, luego se dividió entre DCM y solución ac de metabisulfito de

sodio. Los orgánicos fueron separados, lavados con solución ac de NaHCO_3 , agua, secados y evaporados bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100mL), luego se agregó amoníaco ac 0.88 (12mL) seguido por p-toluensulfonil cloruro (3.24g) por porciones con agitación vigorosa durante 5min. La mezcla se agitó por 3h, luego se dividió entre DCM y agua, los orgánicos fueron separados, lavados con solución ac de NaHCO_3 , salmuera, secados y evaporados bajo presión reducida. Rendimiento 6.7g.

MS: APCI (+ve): 414

(vi) 3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propan-1-ol, diclorhidrato

Se agregó HCl 4M en dioxano (12mL) a una solución del producto del paso (v) (6.7g) en MeOH (100mL) y se agitó a ta por 18h. El solvente fue evaporado bajo presión reducida, el residuo fue triturado con dietil éter, filtrado y secado. Rendimiento 5.53g.

MS: APCI (+ve): 299

(vii) 3-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)propan-1-ol

Una mezcla del producto del paso (vi) (5.53g) y tionil cloruro (15mL) en DCM (100mL) se calentó bajo reflujo por 3h, luego se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se le agregó DMSO (10mL), acetonitrilo (80mL) y 3-amino-1-propanol (25mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo por 4h. La mezcla fue enfriada y se dividió entre agua y EtOAc, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x400mL), los orgánicos fueron combinados, secados y evaporados bajo presión reducida. El residuo fue triturado con éter y filtrado, rendimiento 4.21g.

MS: APCI (+ve): 356

(viii) Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-hidroxipropil)amino)metil)fenil)acetato

Una mezcla del producto del paso (vii) (2g), metil 2-(3-(bromometil)fenil)acetato (1.4g) y carbonato de potasio (2.1g) en DMF (20mL) se agitó a ta bajo nitrógeno por 24h. La mezcla fue dividida entre DCM/agua, los orgánicos fueron separados, lavados con agua, secados y evaporados bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH/Et₃N (1000/50/3). Rendimiento 2.43g de sólido.

MS: APCI (+ve): 518

(ix) Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-cloropropil)amino)metil)fenil)acetato

Una mezcla del producto del paso (viii) (2.43g) y tionil cloruro (10mL) en DCM (30mL) se agitó a ta por 4h, luego se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Se usó crudo en el siguiente paso.

MS: APCI (+ve): 536/8

(x) Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato

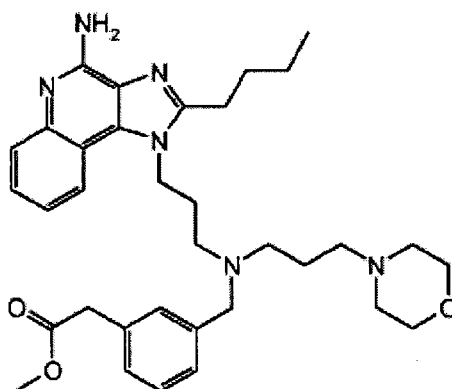
Una solución de dimetilamina en THF (2M, 6mL) se agregó a una mezcla del producto del paso (ix) (1.17mmol) y yoduro de sodio (250mg) en DMF (5mL) a ta. La mezcla se calentó a 55°C en un recipiente sellado por 24h, se enfrió, filtró y el filtrado fue purificado mediante RPHPLC. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta sequedad y el residuo fue triturado con éter/isohehexano, 270mg.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8.00 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.29-7.21 (m, 3H); 7.15- 7.09 (m, 2H); 6.42 (s, 2H); 4.46 (t, 1H); 3.64 (s, 2H); 3.58 (s, 2H); 3.54 (s,

3H); 2.89 (t, 2H); 2.58 (t, 2H); 2.42 (t, 2H); 2.16 (t, 2H); 2.05 (s, 6H); 1.96-1.91 (m, 2H); 1.81-1.73 (m, 2H); 1.63-1.56 (m, 2H); 1.46-1.37 (m, 2H); 0.93 (t, 3H).
MS: Multimodo+: 545.

Ejemplo 12

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato



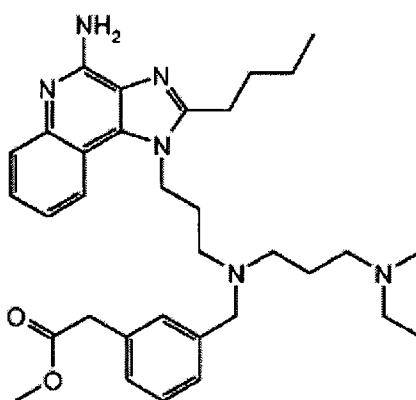
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 11 paso (x) usando el producto del ejemplo 11 paso (ix) (627mg) y morfolina (1ml) para dar el producto como un sólido blanco 165mg.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.01 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.27-7.12 (m, 5H); 6.46 (s, 2H); 4.47 (t, 2H); 3.64 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.55 (s, 3H); 3.47-3.45 (t, 4H); 2.89 (t, 2H); 2.58 (t, 2H); 2.42 (t, 2H); 2.23-2.19 (m, 6H); 1.99-1.91 (m, 2H); 1.81-1.74 (m, 2H); 1.63-1.56 (m, 2H); 1.46-1.37 (m, 2H); 0.93 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 587

Ejemplo 13

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)acetato



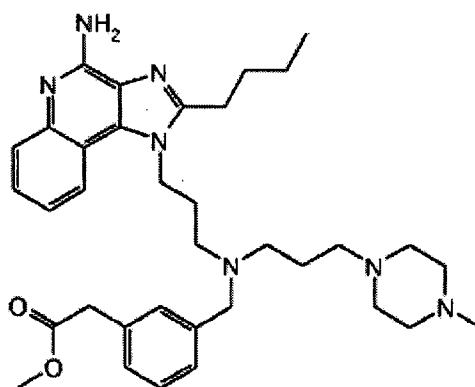
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 11 paso (x) usando el producto del ejemplo 11 paso (ix) (627mg) y N-etilmetilamina (1ml) como un sólido blanco 65mg.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.01 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.29-7.09 (m, 5H); 6.43 (s, 2H); 4.45 (t, 2H); 3.64 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.54 (s, 3H); 2.89 (t, 2H); 2.58 (t, 2H); 2.41 (t, 2H); 2.28-2.21 (m, 4H); 2.04 (s, 3H); 1.96-1.92 (m, 2H); 1.81-1.74 (m, 2H); 1.63-1.56 (m, 2H); 1.44-1.39 (m, 2H); 0.93 (t, 3H); 0.89 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 559

Ejemplo 14

Metil 2-((3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)fenil)acetato



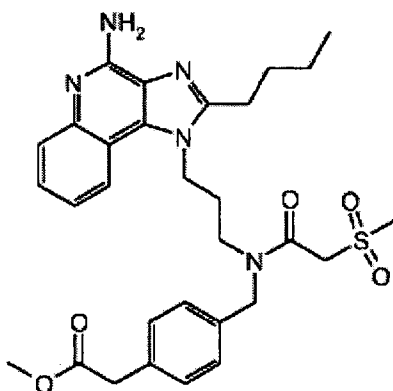
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 11 paso (x) usando el producto del ejemplo 11 paso (ix) (627mg) y N-metilpiperazina (1ml) como una goma incolora, 120mg.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.00 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.29-7.10 (m, 5H); 6.42 (s, 2H); 4.46 (t, 2H); 3.64 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.54 (s, 3H); 2.89 (t, 2H); 2.58 (t, 2H); 2.41 (t, 2H); 2.33-2.13 (brm, 10H); 2.08 (s, 3H); 1.98-1.90 (m, 2H); 1.81-1.73 (m, 2H); 1.63-1.55 (m, 2H); 1.46-1.37 (m, 2H); 0.94 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 600

Ejemplo 15

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonil)acetamido)metil)fenil)acetato



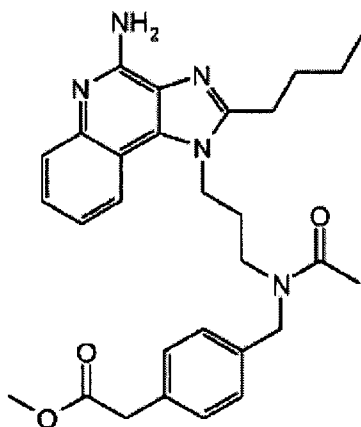
A una solución del producto del ejemplo 1 (221mg) en DCM (10 mL) se le agregó ácido 2-(metilsulfonil)acético (66.4 mg) seguido por TEA (0.201 mL) y HATU (201mg). La mezcla de reacción se agitó a ta por 16h, luego los solventes fueron evaporados. El producto crudo fue purificado mediante RPHPLC para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido blanco.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.07 - 7.93 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.04 (m, 5H), 6.43 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.59 - 4.37 (m, 5H), 3.67 - 3.55 (m, 5H), 3.15 (s, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 0.95 (t, 3H)

MS: 580 ES+

Ejemplo 16

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato



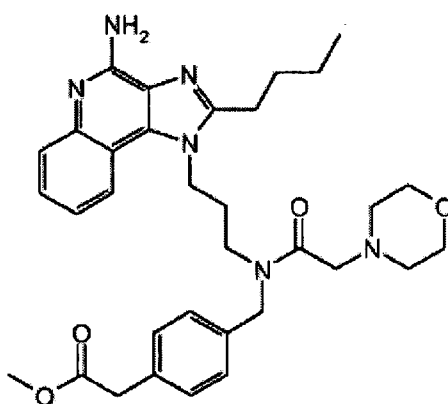
El producto del ejemplo 1 (142mg) se disolvió en DCM (5 mL) y se adicionó TEA (0.065 mL). La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0 °C. Se añadió acetyl cloruro (0.029 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 30min. Los solventes fueron evaporados y el residuo fue recuperado en MeOH y purificado mediante RPHPLC para dar el compuesto del título (40mg) como un sólido blanco.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.43 (d, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.17 (d, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)

MS: 502 ES+

Ejemplo 17

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato



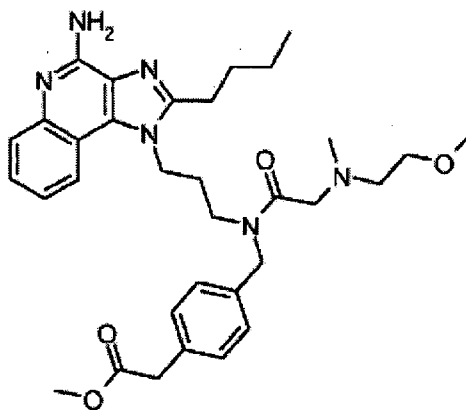
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (500mg) y morfolina (0.9ml), para dar una goma amarilla (102mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.43 (d, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51 - 3.37 (m, 8H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 3H)

MS: 587 ES+

Ejemplo 18

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato



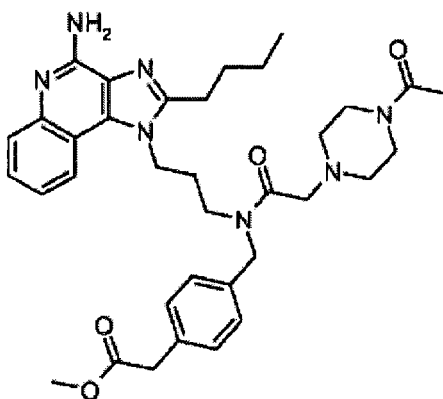
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (500mg) y N-(2-metoxietil)metilamina (0.97mg), para dar una goma amarilla (62mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.43 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 5H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 2.86 (td, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 0.94 (t, 3H)

MS: 589 ES+

Ejemplo 19

Metil 2-(4-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato



El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (500mg) y 1-acetilpiperazina (1.2g), para dar un sólido blanco (152mg).

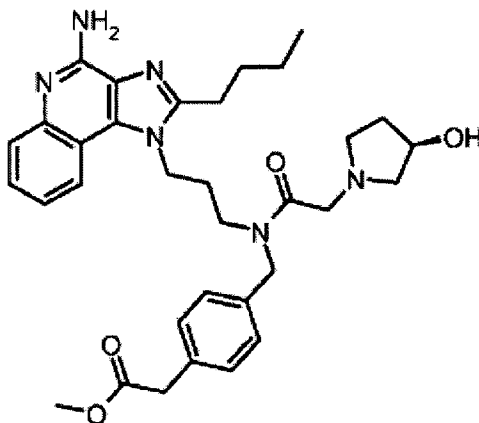
RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.06 - 7.92 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 4H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 2H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 4H), 2.91- 2.81 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m,

2H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.23 (d, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.43 (t, 2H), 0.94 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 628

Ejemplo 20

(R)-Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



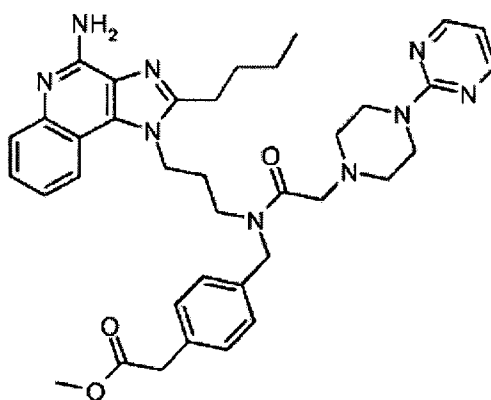
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (500mg) y R-(+)-pirrolidin-3-ol (813mg), para dar un sólido blanco (25mg).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.46 - 6.41 (m, 2H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.79 - 2.77 (m, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 1H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.56 - 1.35 (m, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 587

Ejemplo 21

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



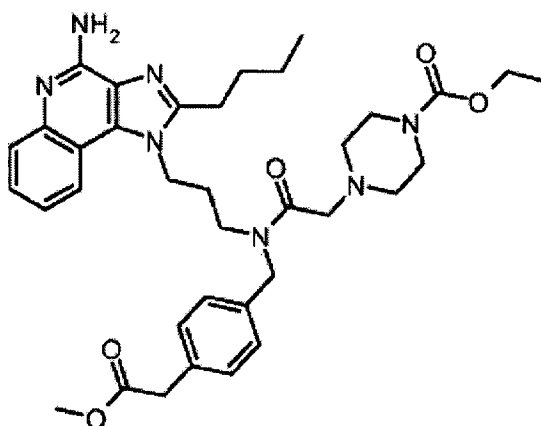
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (1.06mg) y 2-(piperazin-1-il)pirimidina (0.32mg) para dar 40mg como un sólido blanco.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.34 (dd, 2H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.66 - 6.57 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 3.66 - 3.50 (m, 3H), 3.53 - 3.30 (m, 6H), 3.27 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 3H) MS:

Multimodo +: 664

Ejemplo 22

Etil 4-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato



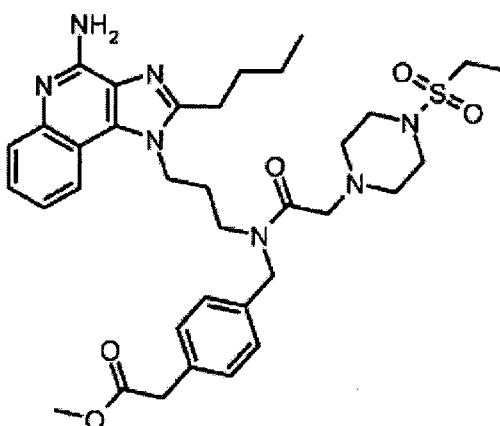
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230mg) y etil piperazin-1-carboxilato (339mg). El producto crudo fue purificado mediante RPHPLC y el residuo resultante fue triturado con una mezcla 1 : 1 de etil acetato:éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (74mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 3H), 3.64 - 3.58 (m, 4H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 3H), 3.05 - 3.02 (m, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.16 (dt, 3H), 0.94 (td, 3H)

MS: Multimodo +: 658

Ejemplo 23

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



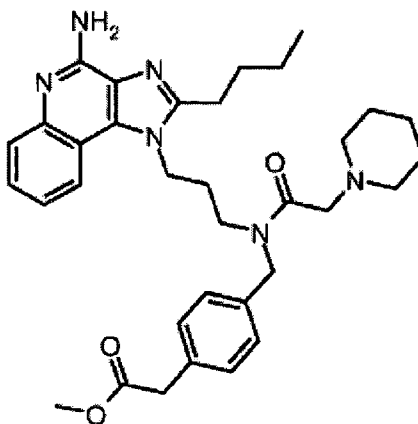
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230mg) y 1-(etilsulfonil)piperazina (382mg). El producto crudo fue purificado como en el ejemplo 22 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (72mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.00 (dd, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 2H), 4.69 - 4.60 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 5H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 4H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 3H), 2.15 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 3H), 0.98 - 0.90 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 678

Ejemplo 24

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



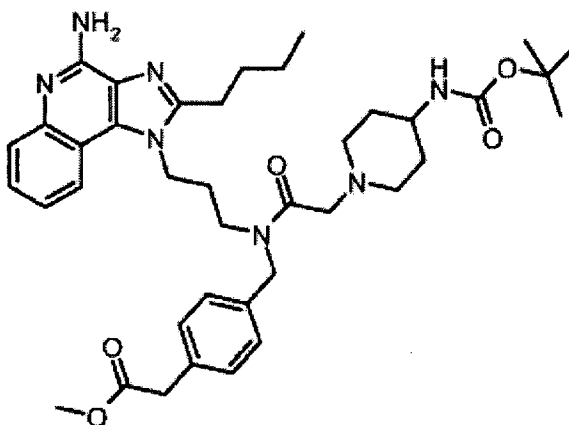
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230mg) y piperidina (183mg). El producto crudo fue purificado mediante RPHPLC y el residuo resultante fue triturado con etil acetato para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 5H), 3.53 - 3.35 (m, 2H), 3.14 - 3.08 (m, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 3H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.16 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 3H), 1.49 - 1.19 (m, 8H), 0.94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 585

Ejemplo 25

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*ter*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



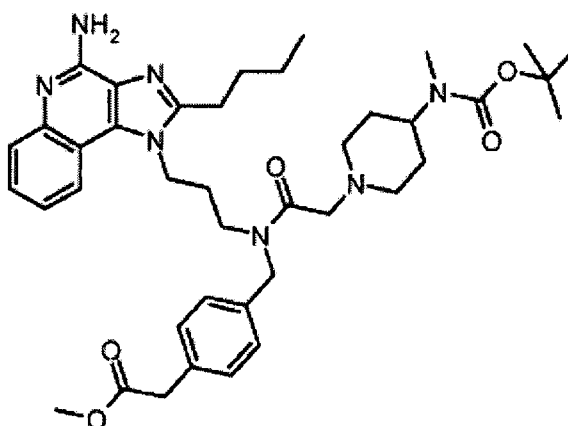
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230mg) y *ter*-butil piperidin-4-ilcarbamato (430mg). El producto crudo fue purificado mediante RPHPLC y el residuo resultante fue triturado con etil acetato para dar el compuesto del título como un sólido blanco (87mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.75 - 6.63 (m, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 2H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 3H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.37 (t, 9H), 1.30 - 1.23 (m, 3H), 0.94 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 700

Ejemplo 26

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*ter*-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



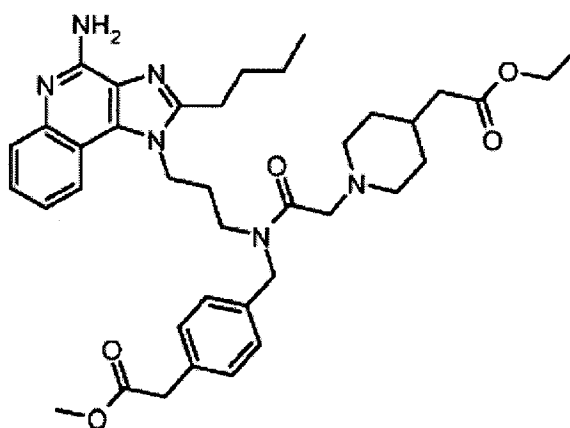
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230mg) y *ter*-butil metil(piperidin-4-il)carbamato (440mg). El producto crudo fue purificado mediante RPHPLC y el residuo resultante fue triturado con etil acetato para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 2H), 4.70 - 4.66 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.98 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.16 - 1.86 (m, 6H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 6H), 1.39 - 1.34 (m, 9H), 0.94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 714

Ejemplo 27

Etil 2-(1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)acetato



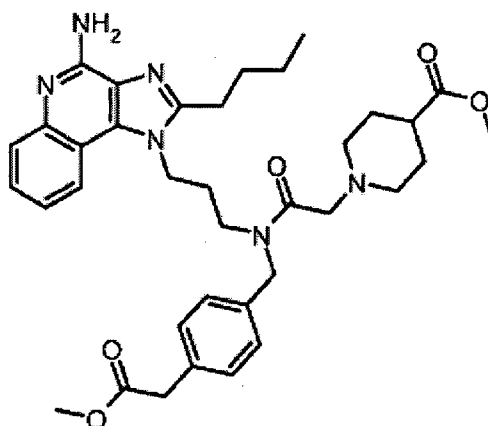
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230mg) y etil 2-(piperidin-4-il)acetato (75mg). El producto crudo fue purificado mediante RPHPLC y el residuo resultante fue triturado con etil acetato para dar el compuesto del título como un sólido blanco (25mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 3H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.44 - 6.40 (m, 2H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.60 - 1.47 (m, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 4H), 1.12 - 1.07 (m, 2H), 0.94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 671

Ejemplo 28

Metil 1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-carboxilato



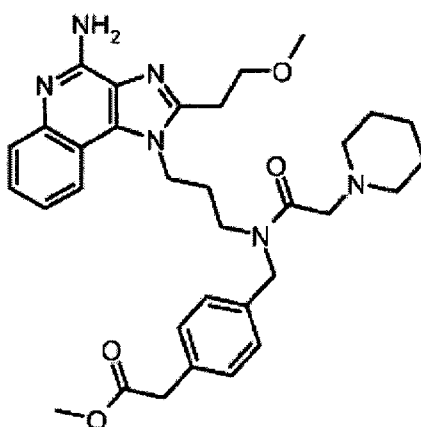
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 7 pasos (vi)-(vii) usando el producto del ejemplo 1 (230mg) y metil piperidin-4-carboxilato (61mg). El producto crudo fue purificado mediante RPHPLC y el residuo resultante fue triturado con dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 6.44 - 6.40 (m, 2H), 4.69 - 4.66 (m, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 3.64 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.58 (m, 3H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.29 - 3.28 (m, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 1.89 (m, 4H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.54 - 1.37 (m, 4H), 0.94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 643

Ejemplo 29

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



i) ***ter*-butil 3-(2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilcarbamato.**

Al producto del ejemplo 1 paso (iii) (1.9g) en NMP (25mL), se le agregó ácido 3-metoxipropanóico (0.678mL, 7.21mmol) seguido por HATU (2.74g) y TEA (0.837mL) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 60°C por 15h. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (300mL) y EtOAc (300mL), y se lavó con agua (300mL), NaHCO₃ sat. (200mL), y salmuera saturada (200mL). El orgánico fue secado, filtrado y evaporado para dar el producto del subtítulo (3.5g).

MS APCI +ve 385

ii) **1-(3-(*ter*-butoxicarbonilamino)propil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin 5-óxido**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (v) usando el producto del paso (i).

MS APCI +ve: 401

iii) ***ter*-butil 3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilcarbamato**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (vi) usando el producto del paso (ii).

MS APCI +ve: 400

iv) 1 -(3-aminopropil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-4-amina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (vii) usando el producto del paso (iii).

MS APCI +ve: 300

v) Metil 2-(4-((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato

Al producto del paso (iv) (1.25g) en THF (100mL), se le agregó metil 2-(4-formilfenil)acetato (0.818g) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.885g) y ácido acético (3 gotas) y se agitó a ta por 16h. La reacción fue neutralizada con agua, se extrajo con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat. (200mL), se secó y el solvente fue removido. El residuo resultante se disolvió en metanol y se purificó sobre SCX para dar el compuesto del subtítulo (0.73g).

MS APCI+ve 462

vi) Metil 2-(4-((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato

Al producto del paso (v) (180mg) en MeCN (5mL), se le añadió 2-cloroacetil cloruro (44.0mg) a 0°C y se agitó por 7h. Se adicionó piperidina (332mg) y se agitó a ta por 15h. El solvente fue removido y el producto crudo fue purificado

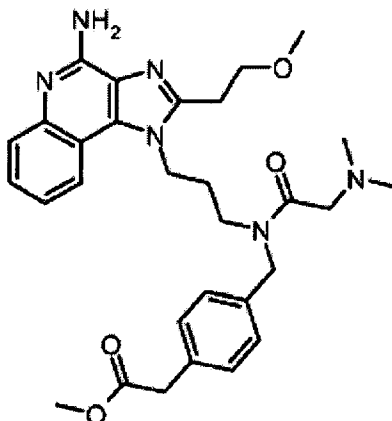
mediante RPHPLC. El residuo resultante fue triturado con dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (22mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.47 - 6.43 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.80 (q, 2H), 3.63 (d, 2H), 3.60 (d, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 7H).

MS: Multimodo+: 587

Ejemplo 30

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato



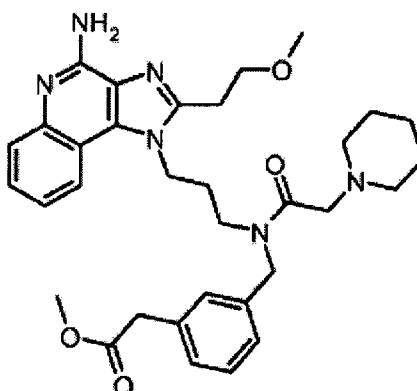
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) con el producto del ejemplo 29 paso (v) (180mg) y una solución en THF 2M de dimetilamina (0.2ml). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (15mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 6.48 - 6.42 (m, 2H), 4.70 - 4.67 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 3H),

3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.98 - 1.94 (m, 2H). MS:Multimodo+: 547

Ejemplo 31

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de sacarina



i) Metil 2-(3-((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (v) usando metil 2-(4-formilfenil)acetato. El compuesto del subtítulo se obtuvo como un sólido blanco.

MS APCI+ve 462

ii) Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de sacarina

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando el producto del paso (i) (95mg) y piperidina (18mg). El producto crudo fue purificado mediante RPHPLC para dar la base libre como una goma, 44mg, la cual se disolvió en 1 ml de MeOH. Se agregó una solución de sacarina (13.9mg) en 1ml de MeOH y se evaporó hasta sequedad, se añadió EtOAc (2

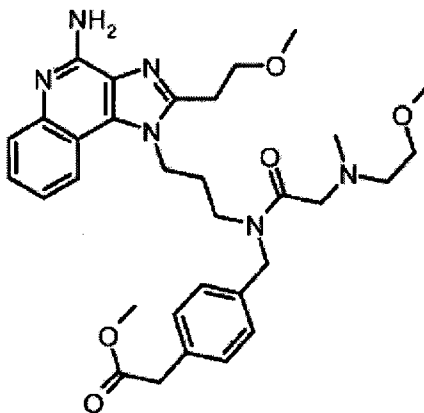
ml) y la suspensión se agitó a ta por 2 días. El sólido fue recolectado mediante filtración y secado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (22mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.70 - 7.06 (m, 10H), 4.64-4.55 (m, 6H), 4.31 - 4.10 (brm, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 9H), 2.07 - 1.71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 587

Ejemplo 32

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato



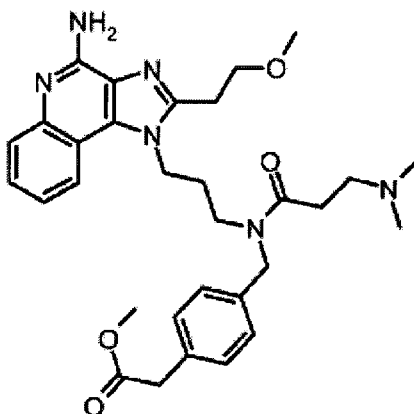
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando 2-metoxi-N-metiletanaminena (455mg) y el producto del ejemplo 29 paso (v) (549mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (52mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 5H), 6.46 (brs, 2H), 4.72 - 4.67 (m, 4H), 3.80 (q, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.42 - 3.11 (m, 13H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.25 - 1.98 (m, 4H), 1.11 (t, 2H).

MS: Multimodo+: 591

Ejemplo 33

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)fenil)acetato



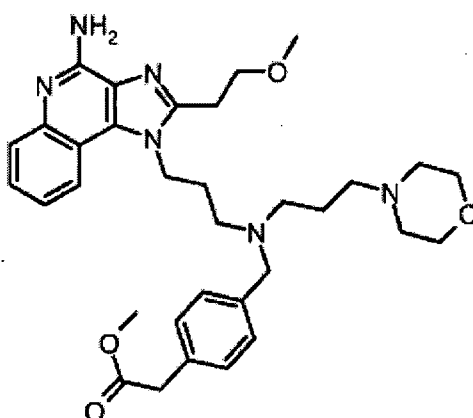
Al producto del paso (v) del ejemplo 29 (480mg, 1.04mmol) en DMF (5mL), se le agregó ácido 3-(piperidin-1-il)propanóico (196mg, 1.25mmol) y HATU (475mg, 1.25mmol) a ta y se agitó por 2 hours. Después de añadir 1mL de metanol, el producto crudo fue purificado mediante RPHPLC y el residuo resultante fue triturado con dietil éter: EtOAc (5:1). La suspensión fue filtrada para dar el compuesto del título como un sólido blanco (72mg).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 5H), 6.46 (brs, 2H), 4.63 - 4.47 (m, 4H), 3.80 (t, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 5H), 3.48 (m, 2H), 3.29 - 3.27 (m, 7H), 3.15 (q, 2H), 2.27 - 2.00 (m, 6H), 1.39 - 1.31 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 601

Ejemplo 34

Metil 2-(4-(((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato

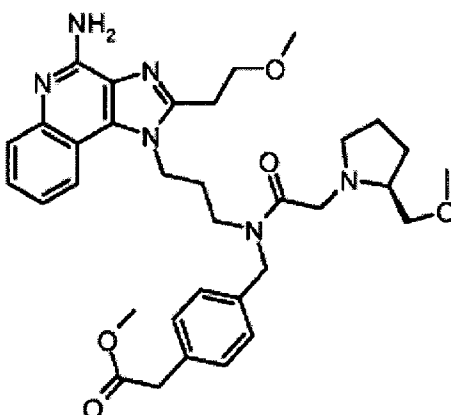


El producto del paso (v) del ejemplo 29 (360 mg, 0.78 mmol) se disolvió en MeCN (10mL) y se agregó clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina (187 mg, 0.94 mmol) a ta. Se adicionaron K₂CO₃ anhidro (323 mg, 2.34 mmol) y yoduro de sodio (117 mg, 0.78 mmol). La mezcla se sometió a reflujo por 15h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, el producto crudo fue purificado mediante RPHPLC y el residuo resultante fue triturado con dietil éter:EtOAc (5:1) a 0 °C. La suspensión fue filtrada para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (31mg).

RMN ¹H DMSO-d₆: 6 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 5H), 3.45 (m, 4H), 3.32 - 3.27 (m, 5H), 3.16 (t, 2H), 2.58 - 2.36 (m, 6H), 2.27 - 2.18 (m, 4H), 1.99 - 1.59 (m, 4H). MS: Multimodo+: 589.

Ejemplo 35

(S)-Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina



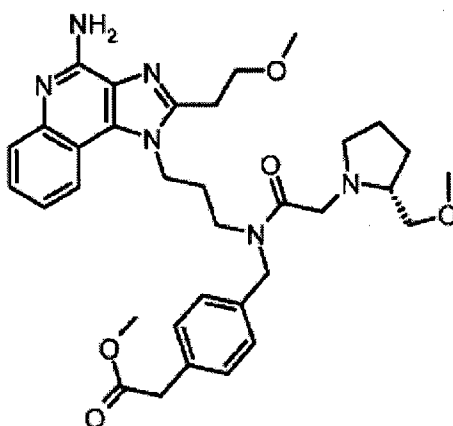
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (235mg) y el producto del ejemplo 29 paso (v) (549mg) para dar la base libre como una goma, 97mg. Esta se disolvió en MeOH (1ml) y se agregó una solución de sacarina (59mg) en MeOH (1ml) y se evaporó hasta sequedad, se añadió dietil éter (2ml) y se agitó a ta por 15h. El sólido fue recolectado mediante filtración y para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 22mg.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.17 - 8.22 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 10H), 7.26 - 7.13 (m, 4H), 4.64-4.55 (m, 6H), 4.31 - 4.10 (brm, 2H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.61 - 3.14 (m, 18H), 2.32 - 1.71 (m, 6H). M

S: Multimodo+: 617

Ejemplo 36

(R)-Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina



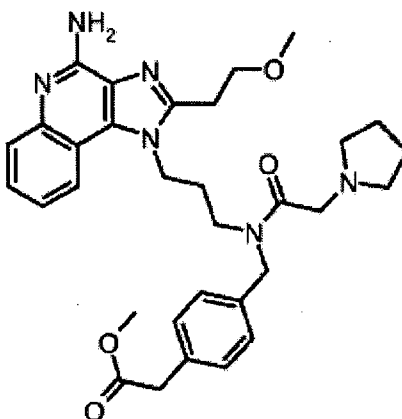
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (117mg) y el producto del ejemplo 29 paso (v) (549mg) para dar la base libre como una goma. La sal de disacarina se formó como en el ejemplo 35 para dar el compuesto del título como un sólido blanco 68mg.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.17 - 8.22 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 10H), 7.26 - 7.13 (m, 4H), 4.64-4.55 (m, 6H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.61 - 3.14 (m, 18H), 2.42 - 1.71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 617

Ejemplo 37

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina



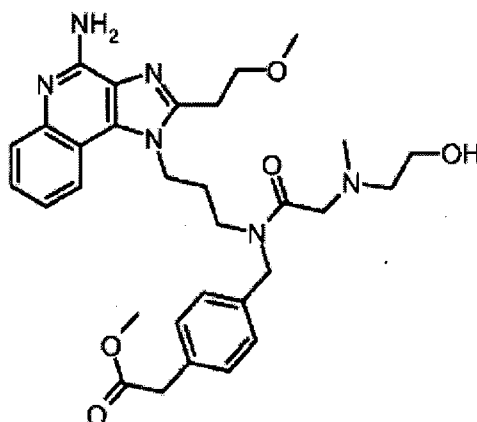
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando pirrolidina (73mg) y el producto del ejemplo 29 paso (v) (55mg) para dar la base libre como una goma. La sal de disacarina se formó como en el ejemplo 35 para dar el compuesto del título como un sólido blanco 29mg.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.18 - 8.22 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.60 (m, 10H), 7.23 - 7.13 (m, 4H), 4.64-4.40 (m, 6H), 3.82 (m, 4H), 3.61 - 3.14 (m, 14H), 2.44 - 1.82 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 573

Ejemplo 38

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina



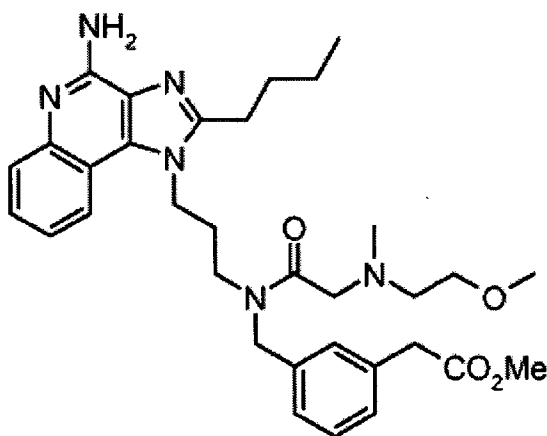
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando el producto del ejemplo 29 paso (v) (549mg) y 2-(metilamino)etanol (81mg) para dar la base libre como una goma. La sal de disacarina se formó como en el ejemplo 35 para dar el compuesto del título como un sólido blanco 27mg.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8.17 - 8.22 (m, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 7.90 - 7.56 (m, 10H), 7.26 - 7.13 (m, 4H), 4.64-4.55 (m, 6H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.61 - 3.14 (m, 13H), 2.32 - 1.71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 573

Ejemplo 39

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato



(i) Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)2-cloroacetamido)metil)fenil)acetato

Se agregó cloroacetil cloruro (0.434mL, 5.44 mmol) al producto del ejemplo 2 (2.50g) en CHCl_3 (75 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C por 1h, luego se añadió HCl ac. 0.2N (100 mL) y se extrajo con CHCl_3 (100 mL). La capa orgánica fue secada y concentrada *al vacío*.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.00 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.55 (1H, dd), 7.33 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.08 (1H, d), 4.70 (2H, s), 4.51 (2H, dd), 4.16 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.66-3.62 (2H, m), 3.62 (2H, s), 2.88 (2H, dd), 2.18-2.10 (2H, m), 1.93-1.85 (2H, m), 1.57-1.48 (2H, m), 1.03 (3H, t).

(ii) Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato

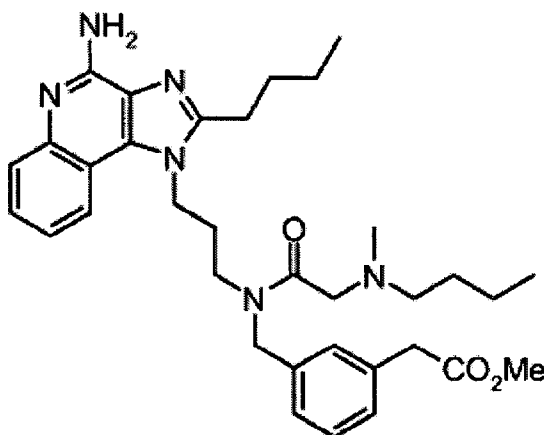
Se agregó acetonitrilo (75 ml) al residuo, luego se añadió N 2-metoxietilmetilamina en exceso a 0 °C. La solución resultante se agitó a ta por 4h. El solvente fue evaporado. Al residuo se le agregó HCl ac. 0.2N (100 mL) y se extrajo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=20/1$ (100 mL). La capa de agua fue neutralizada con NH_3 ac. y luego se extrajo con $\text{EtOAc}/\text{hexan}1=2/1$ (100 ml). La cap orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada y concentrada *al vacío* para dar el compuesto del título 266mg como una goma.

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 8.00 (0.5H, d), 8.00 (0.5H, d), 7.66 (1H, dd), 7.45-7.39 (1H, m), 7.27-7.20 (2H, m), 7.16-7.00 (3H, m), 6.46 (2H, brs), 4.72 (1H, s), 4.52-4.38 (3H, m), 3.64 (1H, s), 3.60 (1H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.56 (1.5H, s), 3.51 (1H, t), 3.42 (1H, t), 3.33-3.28 (2H, m), 3.23 (1H, s), 3.19 (1H, s), 3.13 (1.5H, s), 3.09 (1.5H, s), 2.90-2.81 (2H, m), 2.55 (1H, t), 2.47 (1H, t), 2.22 (1.5H, s), 2.12 (1.5H, s), 2.12-2.05 (1H, m), 2.01-1.92 (1H, m), 1.82-1.71 (2H, m), 1.46-1.38 (2H, m), 0.94 (3H, t).

MS:ESI 589 (M+1)

Ejemplo 40

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato

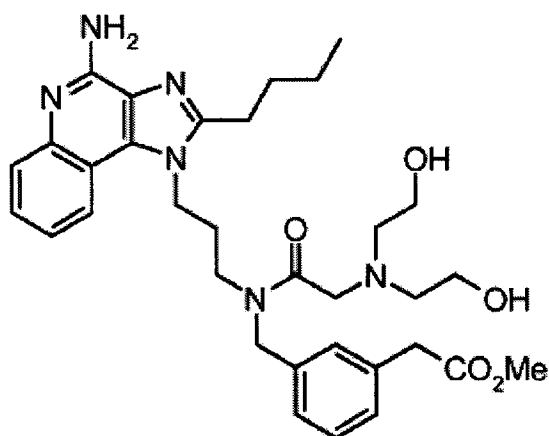


RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.00-7.94 (1H, m), 7.60 (1H, dd), 7.45-7.40 (1H, m), 7.27-7.20 (2H, m), 7.18-7.02 (3H, m), 6.46 (2H, brs), 4.73 (1H, s), 4.49-4.38 (3H, m), 3.64 (1H, s), 3.59 (1H, s), 3.58 (1.5H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.55-3.51 (1H, m), 3.42 (1H, t), 3.22 (1H, s), 3.20 (1H, s), 2.85 (2H, t), 2.38 (2H, t), 2.27 (2H, t), 2.20-2.10 (1H, m), 2.03-1.92 (1H, m), 1.82-1.71 (2H, m), 1.45-1.38 (2H, m), 1.31-1.22 (4H, m), 0.94 (3H, t), 0.73 (6H, m)

MS:ESI 601 (M+1)

Ejemplo 42

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxietil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato



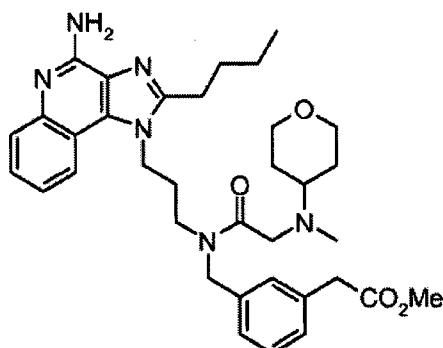
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 240mg del producto del paso (i) y dietanolamina para dar el compuesto del título 130mg como una goma.

RNM ^1H (CDCl_3) δ 7.80 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 6.93-7.31 (5H, m), 5.79 (2H, brs), 4.40-4.53 (3H, m), 3.68 (3H, s), 3.53-3.58 (7H, m), 3.40 (1H, m), 2.82-2.85 (5H, m), 2.57-2.59 (1H, m), 2.08-2.13 (4H, m), 1.79-1.85 (3H, m), 1.45-1.50 (2H, m), 1.25 (2H, m), 0.98 (3H, t).

MS:ESI 605 (M+1)

Ejemplo 43

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)acetamido)metil)fenil)acetato



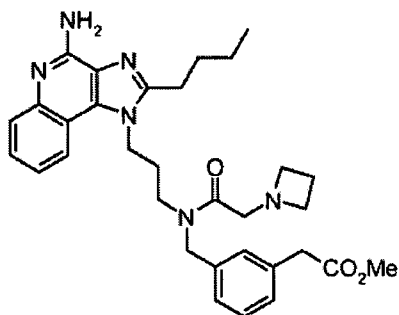
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 260mg del producto del paso (i) y N-metil-N-tetrahidro-2H-piran-4-ilamina para dar el compuesto del título 180mg como una goma.

RNM ^1H (CDCl_3) δ 7.85 (2H, t,), 7.52 (1H, m), 6.83-7.26 (5H, m), 5.65 (2H, brs), 4.71 (2H, s), 4.38-4.57 (2H, m), 3.96-4.00 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.50-3.58 (4H, m), 3.35 (3H, s), 2.83-2.87 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.07 (2H, m), 1.80-1.87 (6H, m), 1.67 (2H, m), 1.46- 1.57 (4H, m), 1.25 (2H, m), 0.99 (3H, t)

MS:ESI 615 (M+1)

Ejemplo 44

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



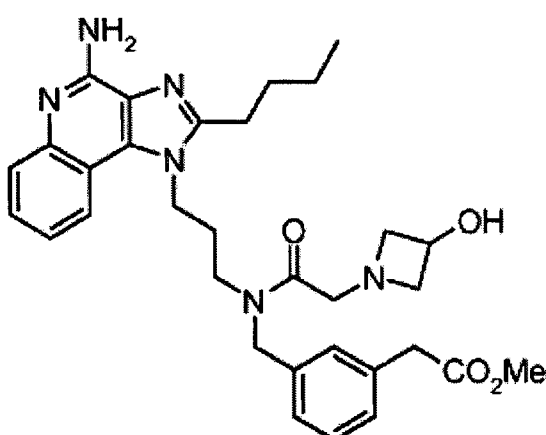
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 267mg del producto del paso (i) y azetidina para dar el compuesto del título 107mg como un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.03 (1/2H, d), 7.96 (1/2H, d, J), 7.61-7.56 (1H, m), 7.43 (1H, dd, 7.2, 7.9), 7.31-7.21 (2H, m), 7.17-7.01 (3H, m), 6.47 (1H, brd), 4.63 (1H, s), 4.52 (1H, brt), 4.44 (1H, s), 4.45-4.38 (1H, m), 3.66 (1H, s), 3.61 (1H, s), 3.58 (3H, s), 3.45-3.35 (2H, m), 3.24 (1H, s), 3.17 (2H, t), 3.08 (1H, s), 3.02 (2H, t), 2.89-2.83 (2H, m), 2.11-2.02 (1H, m), 1.99-1.91 (2H, m), 1.86-1.73 (3H, m), 1.43 (2H, q), 0.95 (3H, t).

MS:ESI 557 (M+1)

Ejemplo 45

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 202mg del producto del paso (i) y 3-azetidinol para dar el compuesto del título 193mg como una goma.

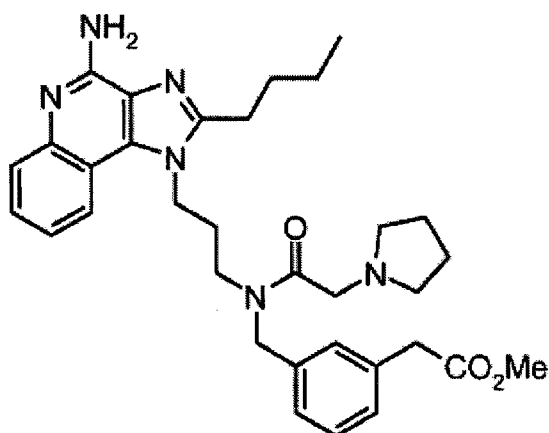
RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.87-7.83 (2H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.36-7.32 (1H, m), 7.26-7.23 (1H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 7.05-7.03 (1H, m), 7.00-6.97 (1H, m),

5.61-5.57 (2H, m), 4.54-4.41 (4H, m), 3.82-3.78 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.57-3.50 (4H, m), 3.41 (2H, s), 3.20- 3.16 (0.5H, m), 3.09-3.06 (1.5H, m), 2.86-2.83 (2H, m), 2.20-2.15 (0.5H, m), 2.11-2.04 (1.5H, m), 1.85-1.74 (4H, m), 1.51-1.45 (2H, m), 0.99 (3H, t.).

MS:ESI 573 (M+1)

Ejemplo 46

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



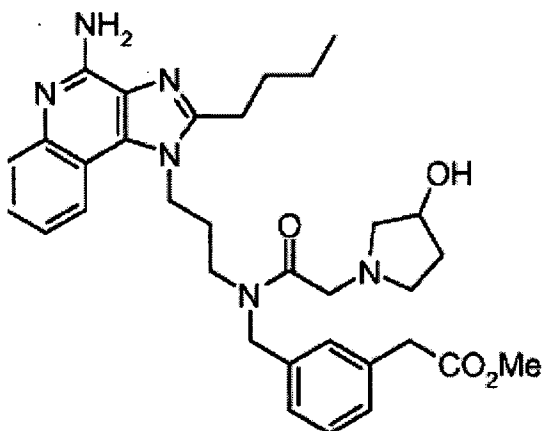
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y pirrolidina para dar el compuesto del título 289mg como una goma.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.01 (0.5H, d), 7.95 (0.5H, d), 7.62-7.59 (1H, m), 7.42 (1H, dd), 7.29-7.20 (2H, m), 7.15-7.05 (3H, m), 6.45 (2H, d), 4.69 (1H, s), 4.52 (1H, t), 4.48 (1H, s), 4.41 (1H, t), 3.63 (1H, s), 3.61 (1H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.56 (1.5H, s), 3.51-3.46 (1H, m), 3.42 (1H, t), 3.28 (1H, s), 3.12 (1H, s), 2.84 (2H, t), 2.51-2.45 (2H, m), 2.34-2.28 (2H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m), 1.81-1.72 (2H, m), 1.66-1.60 (2H, m), 1.54-1.48 (2H, m), 0.94 (1.5H), 0.93 (1.5H, t).

MS:ESI 571 (M+1)

Ejemplo 47

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



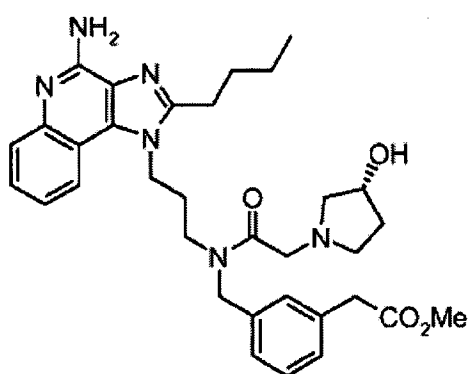
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y DL-3-pirrolidinol para dar el compuesto del título 300mg como un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.99 (0.5H, d), 7.94 (0.5H, d), 7.60 (1H, dd), 7.43-7.39 (1H, m), 7.28-7.20 (2H, m), 7.14-7.02 (3H, m), 6.45 (2H, brs), 4.68-4.66 (2H, m), 4.65-4.39 (3H, m), 4.15-4.00 (1H, m), 3.63 (1H, s), 3.59 (1H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.55 (1.5H, s), 3.52-3.32 (2H, m), 3.26 (1H, s), 3.22-3.11 (1H, m), 2.85-2.74 (2.5H, m), 2.70-2.62 (0.5H, m), 2.58-2.49 (0.5H, m), 2.37-2.24 (1.5H, m), 2.10-2.00 (1H, m), 1.98-1.72 (4H, m), 1.54-1.37 (3H, m), 0.93 (3H, t).

MS:ESI 587 (M+1)

Ejemplo 48

(R)-Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



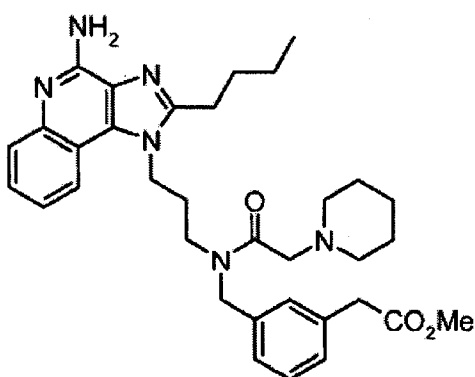
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y (R)-3-pirrolidinol para dar el compuesto del título 169mg como un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7.99 (0.5H, d), 7.94 (0.5H, d), 7.60 (1H, dd), 7.43-7.39 (1H, m), 7.28-7.20 (2H, m), 7.14-7.02 (3H, m), 6.45 (2H, brs), 4.68-4.66 (2H, m), 4.65-4.39 (3H, m), 4.15-4.00 (1H, m), 3.63 (1H, s), 3.59 (1H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.55 (1.5H, s), 3.52-3.32 (2H, m), 3.26 (1H, s), 3.22-3.11 (1H, m), 2.85-2.74 (2.5H, m), 2.70-2.62 (0.5H, m), 2.58-2.49 (0.5H, m), 2.37-2.24 (1.5H, m), 2.10-2.00 (1H, m), 1.98-1.72 (4H, m), 1.54-1.37 (3H, m), 0.93 (3H, t).

MS:ESI 587 (M+1)

Ejemplo 49

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato

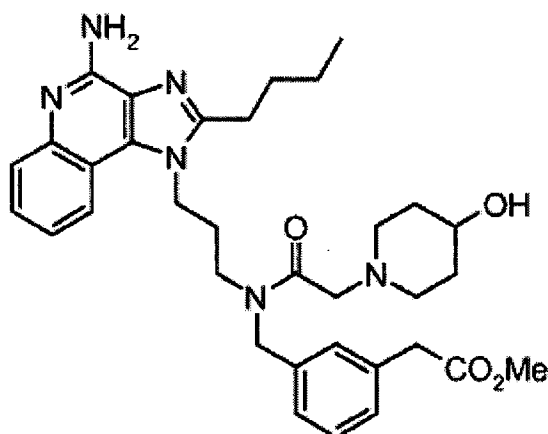


El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y piperidina para dar el compuesto del título 300mg como una goma.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.01 (0.5H, d), 7.95 (0.5H, d), 7.63-7.59 (1H, m), 7.42 (1H, dd), 7.29-7.20 (2H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 6.46 (2H, brs), 4.69 (1H, s), 4.53 (1H, t), 4.48 (1H, s), 4.40 (1H, t), 3.63 (1H, s), 3.60 (1H, s), 3.58 (1.5H, s), 3.56 (1.5H, s), 3.50 (1H, t), 3.40 (1H), 3.10 (1H, s), 2.93 (1H, s), 2.87-2.81 (2H, m), 2.38-2.32 (2H, m), 2.21-2.14 (2H, m), 2.14-2.06 (1H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.82-1.71 (2H, m), 1.47-1.31 (8H, m), 0.94 (1.5H, t), 0.93 (1.5H). MS:ESI 585 (M+1)

Ejemplo 50

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 600mg del producto del paso (i) y 4-hidroxipiperidina para dar el compuesto del título 660mg como un sólido.

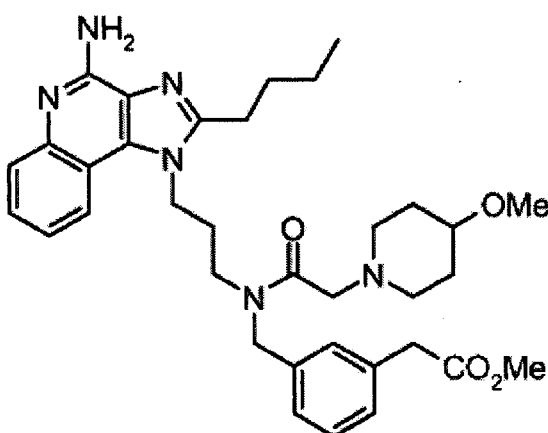
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.01 (0.5H, d), 7.93 (0.5H, d), 7.60 (1H, dd), 7.43-7.38 (1H, m), 7.26-7.19 (2H, m), 7.13-7.10 (2H, m), 7.00 (1H, brs), 6.45 (2H, brs),

4.68 (1H, s), 4.54- 4.50 (2H, m), 4.46 (1H, s), 4.41-4.37 (1H, m), 3.63 (1H, s), 3.59 (1H, s), 3.56 (1.5H, s), 3.55 (1.5H, s), 3.52-3.43 (1H, m), 3.41-3.28 (1H, m), 3.11 (1H, s), 2.95 (1H, s), 2.85-2.80 (2H, m), 2.68-2.58 (1H, m), 2.51-2.47 (1H, m), 2.16-2.12 (2H, m), 2.00-1.88 (2H, m), 1.79-1.68 (2H, m), 1.65-1.53 (2H, m), 1.48-1.33 (2H, m), 1.32-1.23 (2H, m), 0.95-0.90 (3H, m).

MS:ESI 601 (M+1)

Ejemplo 51

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



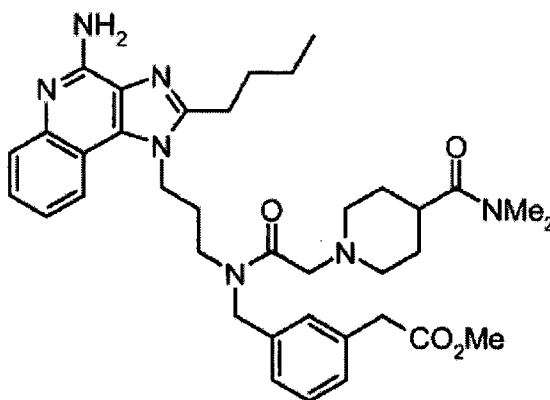
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y 4-metoxipiperidina para dar el compuesto del título 230mg como una goma.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.00 (0.5H, d), 7.93 (0.5H, d), 7.61-7.58 (1H, m), 7.43-7.37 (1H, m), 7.26-7.19 (2H, m), 7.13-7.09 (2H, m), 7.00 (1H, brs), 6.45 (2H, brd), 4.67 (1H, s), 4.54-4.50 (1H, m), 4.46 (1H, s), 4.41-4.37 (1H, m), 3.62 (1H, s), 3.59 (1H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.55 (1.5H, s), 3.52-3.36 (2H, m), 3.17 (1.5H, s), 3.16 (1.5H, s), 3.13 (1H, s), 3.12-3.00 (1H, m), 2.94 (1H, s), 2.86-2.81 (2H, m), 2.68-2.63 (1H, m), 2.53-2.49 (1H, m), 2.18-2.00 (2H, m), 1.98-1.88 (2H, m), 1.80-1.63 (4H, m), 1.44-1.25 (4H, m), 0.95-0.90 (3H, m).

MS:ESI 615 (M+1)

Ejemplo 52

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



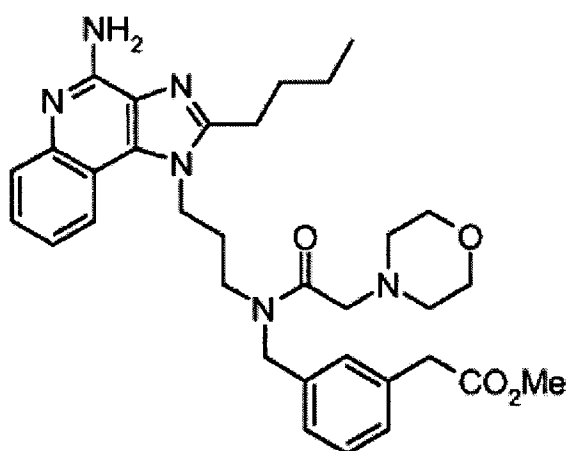
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida para dar el compuesto del título 265mg como una goma.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.00 (0.5H, d), 7.93 (0.5H, d), 7.61-7.58 (1H, m), 7.43-7.38 (1H, m), 7.27-7.19 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.00-6.99 (1H, m), 6.45 (2H, brs), 4.67 (1H, s), 4.54-4.50 (1H, m), 4.46 (1H, s), 4.41-4.37 (1H, m), 3.64 (1H, s), 3.58 (1H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.55 (1.5H, s), 3.50-3.47 (1H, m), 3.41-3.37 (1H, m), 3.33 (1H, s), 3.14 (1H, s), 2.98 (1.5H, s), 2.95 (1.5H, s), 2.93 (1H, s), 2.86-2.74 (6H, m), 2.68-2.64 (1H, m), 2.07-1.84 (4H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.55-1.37 (6H, m), 0.95-0.90 (3H, m)

MS:ESI 656 (M+1)

Ejemplo 53

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato



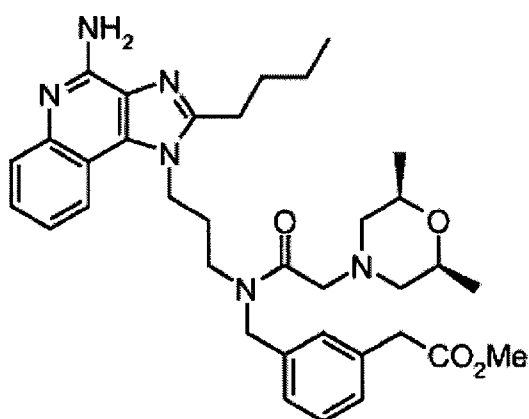
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y morfolina para dar el compuesto del título 294mg como un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.03 (0.5H, d), 7.95 (0.5H, d), 7.63-7.59 (1H, m), 7.42 (1H, dd), 7.30-7.20 (2H, m), 7.15-7.08 (2H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 6.46 (2H, d), 4.68 (1H, s), 4.55 (1H, t), 4.47 (1H, s), 4.41 (1H, t), 3.64 (1H, s), 3.60 (1H, s), 3.58 (1.5H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.51-3.39 (6H, m), 3.17 (1H, s), 2.98 (1H, s), 2.88-2.82 (2H, m), 2.41-2.37 (2H, m), 2.25- 2.20 (2H, m), 2.15-2.06 (1H, m), 2.00-1.91 (1H, m), 1.82-1.72 (2H, m), 1.47-1.37 (2H, m), 0.94 (1.5H, t), 0.93 (1.5H, t)

MS:ESI 587 (M+1)

Ejemplo 54

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)acetamido)metil)fenil)acetato



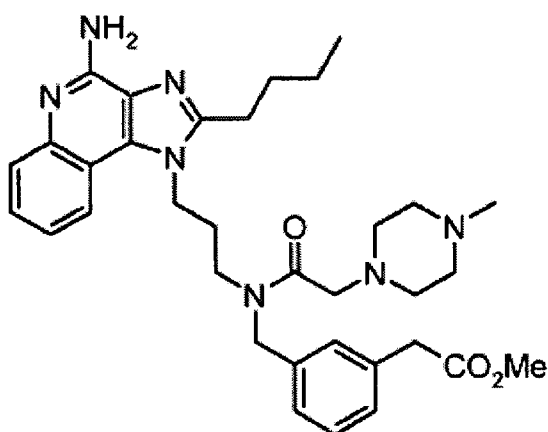
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 206mg del producto del paso (i) y *cis*-2,6-dimetilmorfolina para dar el compuesto del título 232mg como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.86-7.84 (2H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 7.03-6.99 (2H, m), 5.73 (1.5H, brs), 5.56 (0.5H, brs), 4.63 (1.5H, s), 4.57 (0.5H, s), 4.42 (2H, t), 3.68-3.64 (5H, m), 3.58-3.49 (4H, m), 3.22 (1.5H, s), 2.92 (0.5H, s), 2.86-2.75 (4H, m), 2.24-2.05 (2H, m), 1.89-1.81 (4H, m), 1.51-1.45 (2H, m), 1.12-1.10 (6H, m), 0.99 (3H, t).

MS:ESI 615 ($\text{M}+1$)

Ejemplo 55

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



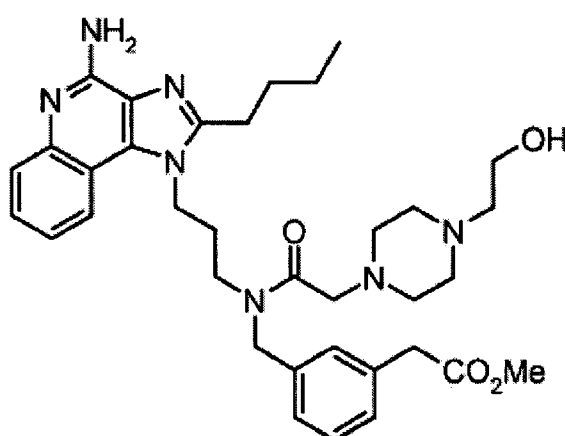
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y 1-metilpiperazina para dar el compuesto del título 320mg como una goma.

RNM ^1H (CDCl_3) δ 7.85 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.04-7.00 (2H, m), 5.61 (2H, brs), 4.66 (2H, s), 4.44 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.51 (2H, t), 3.25 (2H, s), 2.84 (2H, t), 2.67-2.25 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.20- 2.03 (4H, m), 1.87- 1.79 (2H, m), 1.52-1.44 (2H, m), 1.00 (3H, t).

MS:ESI 600 ($M+1$)

Ejemplo 56

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



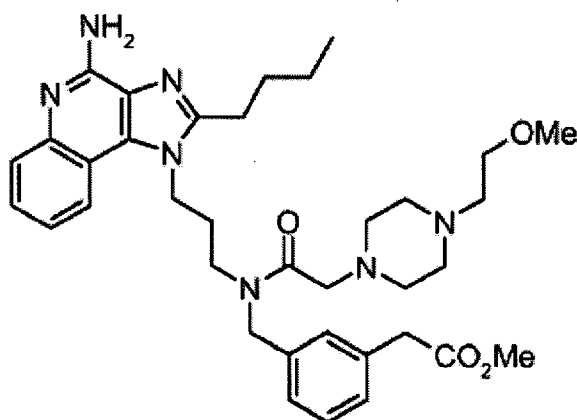
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y 1-piperazinetanol para dar el compuesto del título 337mg como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.86 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.24 (2H, m), 7.13 (1H, m), 7.08-6.99 (2H, m), 5.81 (2H, brs), 4.66 (2H, s), 4.45 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.52 (2H, t), 3.48 (1H, brs), 3.26 (2H, s), 2.85 (2H, t), 2.67-2.03 (14H, m), 1.88-1.81 (2H, m), 1.52-1.45 (2H, m), 1.00 (3H, t).

MS:ESI 630 ($\text{M}+1$)

Ejemplo 57

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato

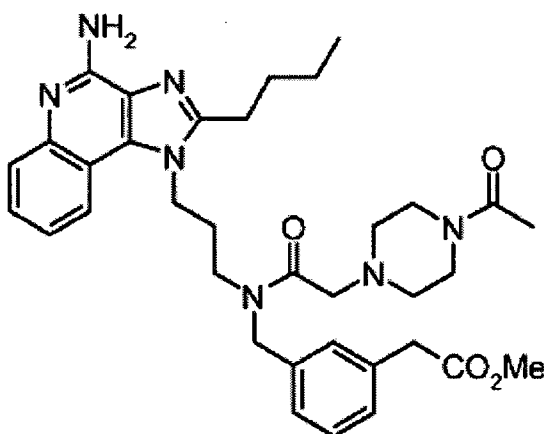


El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y 1-(2-metoxietil)piperazina para dar el compuesto del título 354mg como una goma.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.87 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.24 (2H, m), 7.14 (1H, m), 7.06-6.99 (2H, m), 5.93 (2H, brs), 4.67 (2H, s), 4.43 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.56-3.46 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.25 (2H, s), 2.84 (2H, t), 2.59-2.20 (1OH, m), 2.12-2.05 (2H, m), 1.87-1.80 (2H, m), 1.52-1.45 (2H, m), 1.00 (3H, t). MS:ESI 644 (M+1)

Ejemplo 58

Metil 2-(3-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato



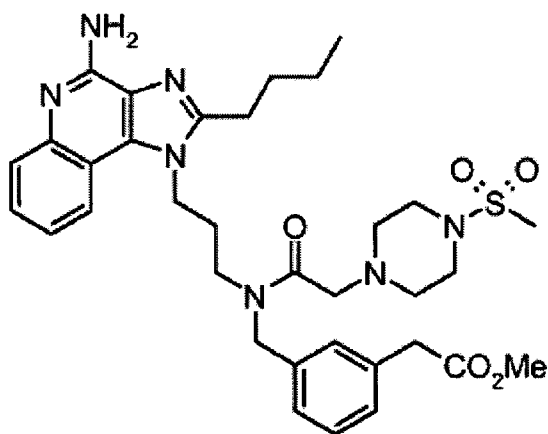
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y 1-acetilpiperazina para dar el compuesto del título 333mg como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.85 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.24 (2H, m), 7.14 (1H, m), 7.04-6.97 (2H, m), 5.72 (2H, brs), 4.67 (2H, s), 4.43 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.63-3.27 (6H, m), 3.56 (2H, s), 3.28 (2H, s), 2.85 (2H, t), 2.56-2.07 (6H, m), 2.06 (3H, s), 1.86-1.81 (2H, m), 1.52-1.45 (2H, m), 1.00 (3H, t).

MS:ESI 628 (M+1)

Ejemplo 59

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



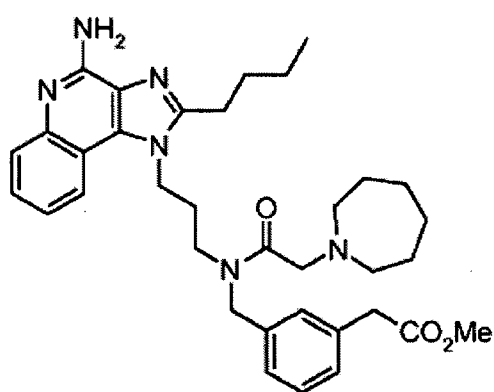
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 297mg del producto del paso (i) y 1-metanosulfonil-piperazina para dar el compuesto del título 286mg como un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.03 (0.5H, d), 7.96 (0.5H, d), 7.61 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.30- 7.21 (2H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 7.04-7.02 (1H, m), 6.51 (1H, brs), 6.48 (1H, brs), 4.66 (1H, s), 4.55 (1H, t), 4.47 (1H, s), 4.43 (1H, t), 3.66 (1H, s), 3.61 (1H, s), 3.58 (1.5H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.50-3.42 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.25 (1H, s), 3.04 (1H, s), 2.98-2.90 (4H, m), 2.89-2.82 (2H, m), 2.78 (1.5H, s), 2.77 (1.5H, s), 2.36-2.30 (2H, m), 2.12-2.05 (1H, m), 2.02-1.94 (1H, m), 1.82-1.73 (2H, m), 1.46-1.38 (2H, m), 0.96-0.91 (3H, m).

MS:ESI 664 (M+1)

Ejemplo 60

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



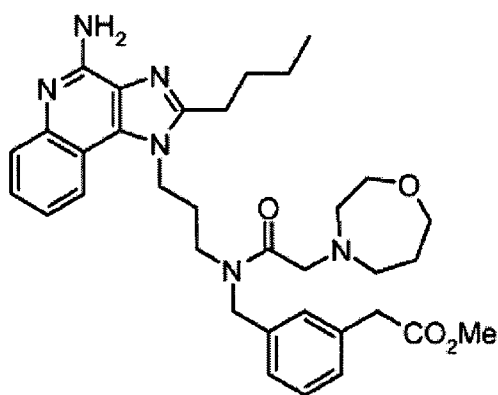
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 201mg del producto del paso (i) y homopiperidina para dar el compuesto del título 221mg como una goma.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.87 (0.5H, d), 7.84 (1.5H, d), 7.54-7.50 (1H, m), 7.32-7.30 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.14-7.12 (1H, m), 7.03-7.01 (2H, m), 5.59 (1.5H, brs), 5.50 (0.5H, brs), 4.73 (1.5H, s), 4.57 (0.5H, s), 4.43 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.52 (2H, t), 3.38 (1.5H, s), 3.23 (0.5H, s), 2.87-2.78 (2H, m), 2.71 (3H, t), 2.57 (1H, t), 2.25-2.04 (2H, m), 1.85-1.81 (2H, m), 1.68-1.53 (8H, m), 1.51-1.45 (2H, m), 0.99 (3H, t).

MS:ESI 599 (M+1)

Ejemplo 61

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamido)metil)fenil)acetato



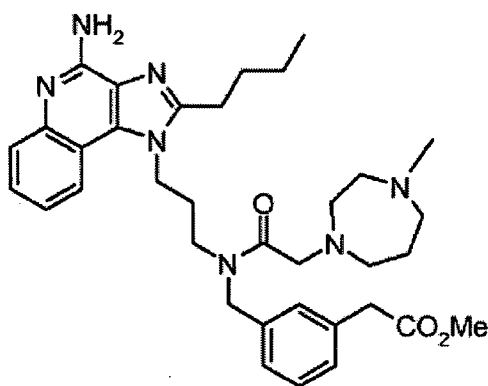
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 257mg del producto del paso (i) y homomorforina para dar el compuesto del título 276mg como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8.02 (1/2H, d), 7.96 (1/2H, d), 7.63-7.60 (1H, m), 7.45-7.40 (1H, m), 7.30-7.21 (2H, m), 7.16-7.01 (3H, m), 6.46 (2H, brs), 4.68 (1H, s), 4.57-4.51 (1H, m), 4.48 (1H, s), 4.44-4.39 (1H, m), 3.68-3.29 (7H, m), 3.58 (3/2H, s), 3.57 (3/2H, s), 3.16 (1H, s), 2.89-2.81 (2H, m), 2.78-2.65 (5H, m), 2.17-2.08 (1H, m), 2.01-1.92 (1H, m), 1.81-1.61 (5H, m), 1.48-1.37 (2H, m), 0.94 (3/2H, t), 0.94 (3/2H, t).

MS:ESI 601 (M+1)

Ejemplo 62

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



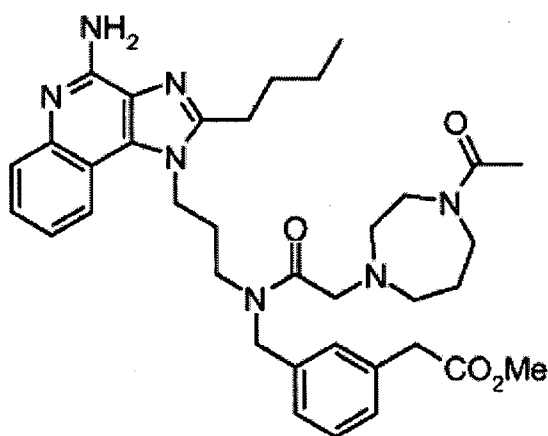
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 200mg del producto del paso (i) y N-metilhomopiperazina para dar el compuesto del título 200mg como una goma.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.86-7.82 (2H, m), 7.53-7.49 (1H, m), 7.33-7.31 (1H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 7.02-6.99 (2H, m), 5.46 (2H, brs), 4.65 (1.5H, s), 4.56 (0.5H, s), 4.43 (2H, t), 3.67 (3H, s), 3.57-3.49 (4H, m), 3.41 (1.5H, s), 3.16 (0.5H, s), 2.87-2.80 (5H, m), 2.66-2.56 (5H, m), 2.35 (2.25H, s), 2.34 (0.75H, s), 2.22-2.04 (4H, m), 1.85-1.81 (4H, m), 0.99 (3H, t).

MS:ESI 614 (M+1)

Ejemplo 63

Metil 2-(3-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato



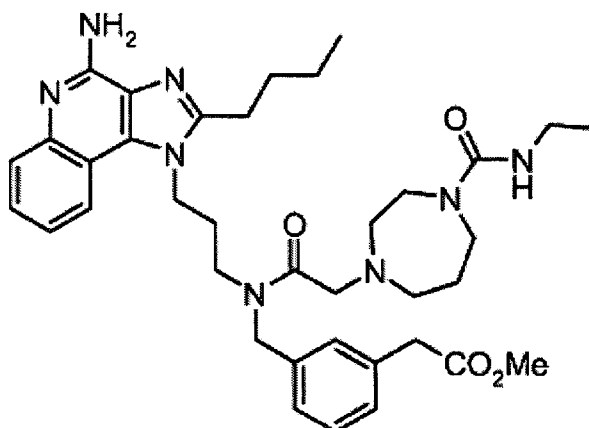
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 270mg del producto del paso (i) y N-acetilhomopiperazina para dar el compuesto del título 290mg como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.82-7.86 (2H, m), 7.52 (1H, m), 7.15-7.32 (4H, m), 6.81-7.00 (1H, m), 5.59 (2H, brs), 4.60 (2H, d), 4.43 (2H, t), 3.40-3.69 (13H, m),

2.73-2.86 (5H, m), 1.81- 2.07 (12H, m), 1.46-1.52 (2H, m), 1.25 (2H, m), 0.98-1.01 (3H, m). MS:ESI 642 (M+1)

Ejemplo 64

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoi)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



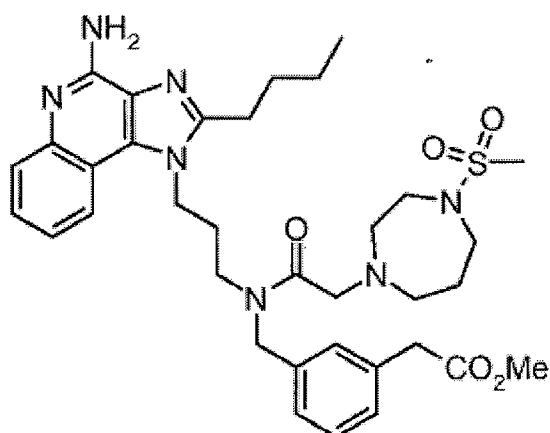
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 300mg del producto del paso (i) y N-etil-1,4-diazepan-1-carboxamida para dar el compuesto del título 146mg como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.83-7.86 (2H, m), 7.52 (1H, t), 6.97-7.33 (5H, m), 5.59 (2H, brs), 4.55 (2H, s), 4.40-4.45 (2H, m), 3.68 (3H, d), 3.55-3.59 (5H, m), 3.38 (4H, m), 3.22-3.25 (2H, m), 2.73-2.78 (3H, m), 1.81-2.05 (9H, m), 1.47-1.49 (2H, m), 1.26-1.28 (2H, m), 1.10 (3H, t), 0.99 (3H, t).

MS:ESI 671 (M+1)

Ejemplo 65

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



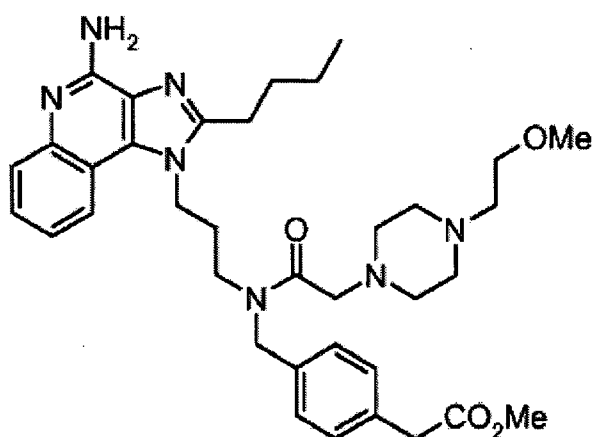
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando 301mg del producto del paso (i) y 1-(metilsulfonil)-1,4-diazepano para dar el compuesto del título 239mg como un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.02 (0.5H, d), 7.98 (0.5H, d), 7.61 (1H, d), 7.45-7.40 (1H, m), 7.29-7.20 (2H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 6.48 (1H, brs), 6.46 (1H, brs), 4.64 (1H, s), 4.53 (1H, t), 4.47 (1H, s), 4.44 (1H, t), 3.65 (1H, s), 3.61 (1H, s), 3.58 (1.5H, s), 3.57 (1.5H, s), 3.43-3.40 (3H, m), 3.30 (1H, s), 3.27-3.21 (3H, m), 3.17 (1H, t), 3.12- 3.08 (1H, m), 2.88-2.84 (2H, m), 2.83 (1.5H, s), 2.82 (1.5H, s), 2.75-2.66 (2H, m), 2.60- 2.51 (1H, m), 2.12-2.06 (1H, m), 2.00-1.94 (1H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.70-1.65 (1H, m), 1.65-1.57 (1H, m), 1.46-1.38 (2H, m), 0.96-0.91 (3H, m).

MS:ESI 678 (M+1)

Ejemplo 66

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



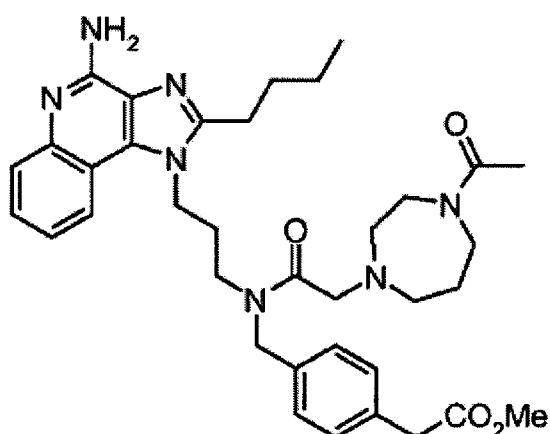
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando el producto del ejemplo 1, paso (i). La reacción de este producto (204mg) y 1-(2-metoxietil)piperazina produjo el compuesto del título (223mg) como una goma.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.00 (0.5H, d, 7.93 (0.5H, d), 7.61-7.59 (1H, m), 7.41 (1H, t), 7.30-7.14 (4H, m), 7.06 (1H, d), 6.45 (2H, brs), 4.66 (1H, s), 4.53 (1H, t), 4.44 (1H, s), 4.40 (1H, t), 3.63 (1H, s), 3.62 (1H, s), 3.59 (3H, s), 3.48-3.37 (2H, m), 3.36-3.31 (4H, m), 3.19 (1.5H, s), 3.17 (1.5H, s), 3.13 (1H, s), 2.97 (1H, s), 2.87-2.81 (2H, m), 2.38-2.29 (4H, m), 2.27-2.19 (4H, m), 2.15-2.08 (1H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.80-1.70 (2H, m), 1.46-1.37 (2H, m), 0.95-0.91 (3H, m)

MS:ESI 644 (M+1)

Ejemplo 67

Metil 2-(4-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato



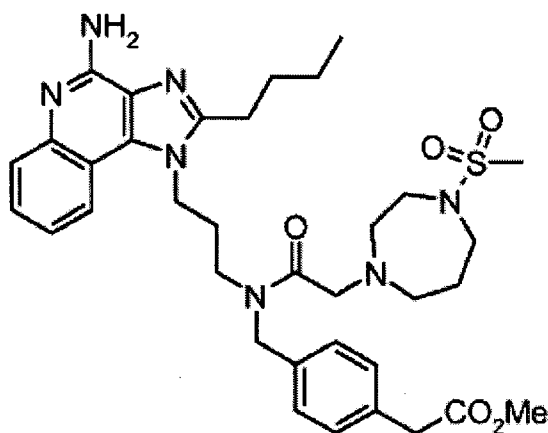
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando el producto del ejemplo 1, paso (i). La reacción de este producto (290mg) y N-acetilhomopiperazina produjo el compuesto del título (220mg) como un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7.83-7.86 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.18-7.33 (3H, m), 7.02- 7.08 (2H, m), 5.69 (2H, brs), 4.59 (2H, d), 3.70 (3H, s), 3.40-3.64 (9H, m), 2.73-2.87 (5H, m), 2.05- 2.09 (5H, m), 1.80-1.87 (HH, m), 1.46-1.52 (2H, m), 1.26 (2H, m), 0.99 (3H, t)

MS:ESI 642 (M+1)

Ejemplo 68

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



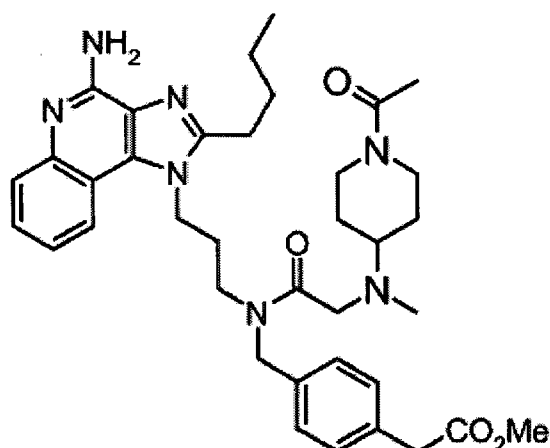
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando el producto del ejemplo 1, paso (i). La reacción de este producto (293mg) y 1-(metilsulfonyl)-1,4-diazepano produjo el compuesto del título (291mg) como un sólido.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.02 (0.5H, d), 7.96 (0.5H, d), 7.61 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.27- 7.21 (2H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 7.09-7.05 (1H, m), 6.51 (2H, brs), 4.63 (1H, s), 4.54 (1H, t), 4.44 (1H, s), 4.42 (1H, t), 3.64 (1H, s), 3.62 (1H, s), 3.60 (3H, s), 3.43-3.40 (3H, m), 3.32 (1H, s), 3.27-3.21 (3H, m), 3.17 (1H, t), 3.12-3.08 (1H, m), 2.90-2.83 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.75-2.66 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.12-2.05 (1H, m), 2.00-1.95 (1H, m), 1.78- 1.72 (2H, m), 1.70-1.65 (1H, m), 1.65-1.57 (1H, m), 1.46-1.38 (2H, m), 0.94 (3H, t).

MS:ESI 678 (M+1)

Ejemplo 69

Metil 2-(4-((2-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato

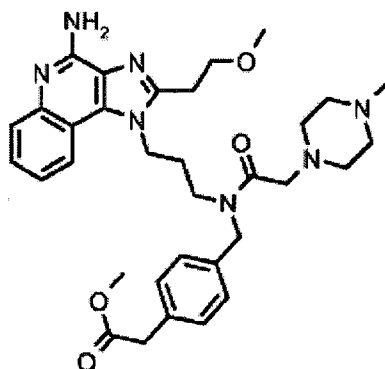


El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 39 usando el producto del ejemplo 1, paso (i). La reacción de este producto (329mg) y 1-acetil-N-metilpiperidin-4-amina produjo el compuesto del título (63mg) como una goma.

RMN ^1H δ (DMSO- d_6) 8.00 (0.5H, d), 7.94 (0.5H, d), 7.62-7.58 (1H, m), 7.43-7.38 (1H, m), 7.24-7.08 (5H, m), 6.49 (2H, brs), 4.66 (1H, s), 4.53-4.49 (1H, m), 4.46-4.30 (3H, m), 3.76-3.70 (1H, m), 3.63 (1H, s), 3.62 (1H, s), 3.58 (3H, s), 3.48-3.33 (2H, m), 3.27 (1H, s), 3.14 (1H, s), 2.86-2.81 (3H, m), 2.65-2.30 (2H, m), 2.18 (1.5H, s), 2.17-2.08 (1H, m), 2.00 (1.5H, s), 1.99-1.91 (4H, m), 1.76-1.72 (2H, m), 1.68-1.54 (1H, m), 1.52-1.38 (3H, m), 1.30-1.02 (2H, m), 0.93 (3H, t). MS:ESI 656 (M+1)

Ejemplo 70

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



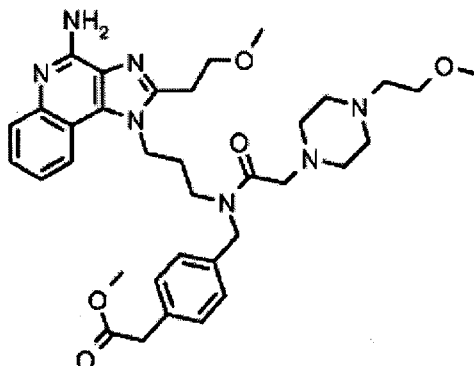
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando N-metilpiperazina (193mg) y el producto del ejemplo 29 paso (v) (207mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco. 51 mgs

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.03-7.91 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.26-7.07 (m, 5H), 6.45 (brs, 2H), 4.68-4.46 (m, 4H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.64-3.63 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 5H), 3.15-3.01 (m, 4H), 2.42-1.92 (m, HH).

MS: MULTIMODO+: 602

Ejemplo 71

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato

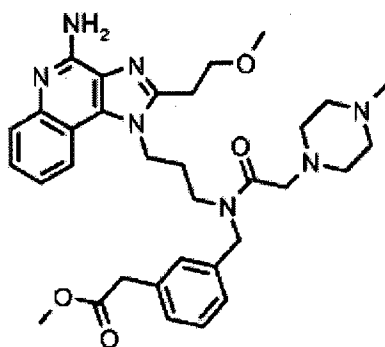


El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando 1-(2-metoxietil)piperazina (241mg) y el producto del ejemplo 29 paso (v) (180mg). El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro. 14 mgs

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.71 - 4.34 (m, 4H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 3H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 8H), 3.21 - 3.18 (m, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.43 - 2.17 (m, 8H), 2.16 - 1.90 (m, 2H) MS: MULTIMODO+: 646

Ejemplo 72

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



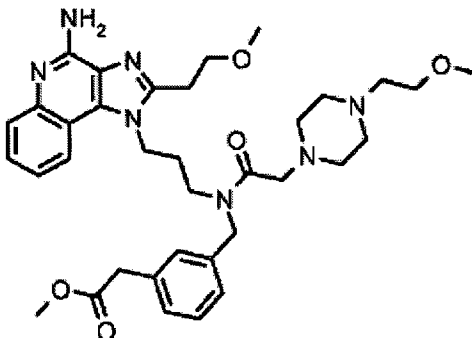
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando N-metilpiperazina (125mg) y el producto del ejemplo 31 paso (i) (115mg). El compuesto del título se obtuvo como una goma. 26 mgs

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.03-7.92 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.27- 7.23 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.68-4.48 (m, 4H), 3.83- 3.77 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 3H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 5H), 3.16-3.00 (m, 4H), 2.42-1.94 (m, 11H).

MS: MULTIMODO+: 602

Ejemplo 73

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato



El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 29 paso (vi) usando 1-(2-metoxietil)piperazina (180mg) y el producto del ejemplo 31 paso (i) (115mg). El compuesto del título se obtuvo como una goma. 34 mgs

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8.02-7.92 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.27- 7.21 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.70-4.41 (m, 4H), 3.83- 3.77 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 5H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.31-3.98 (m, 9H), 2.41-1.92 (m, 10H).

MS: MULTIMODO+: 646

Ejemplo 74

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido dimetano sulfónico

Se agregó ácido etano sulfónico (0.048 mL, 0.73 mmol) a una solución del producto del ejemplo 3 (0.2 g) en MeCN (10 mL). La suspensión se agitó por 3 horas y el solvente fue evaporado. El sólido resultante fue suspendido en MeCN (2mL) y se agitó por 7 días. La mezcla se filtró usando una centrífuga, se secó a ta y se corrió un XRPD confirmando que se formó el Polimorfo A.

Ejemplo 75

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de monosacarina

Se agregó sacarina (53mg) en MeOH (1mL) a una solución del producto del ejemplo 3 (160 mg) en MeOH (1mL) y se agitó a ta por 1hr y el solvente fue removido. El residuo resultante se disolvió en THF (1mL) y se añadió MeCN (1mL) y se agitó por 9 días. El sólido fue filtrado usando una centrífuga, secado y se corrió un XRPD (ver Figura 1A). También se formó el mismo polimorfo al suspenderlo en agua, MeCN y MeOH. DSC: $167^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

Ejemplo 76

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina

Se agregó sacarina (106mg) en MeOH (1mL) a una solución del producto del ejemplo 3 (160 mg) en metanol (1mL). El residuo resultante se disolvió en THF (2mL) y se agitó por 9 días. El sólido fue filtrado usando una centrífuga, secado y se corrió un XRPD (ver Figura 2A). El mismo polimorfo también se formó cuando se suspendió en dioxano, EtOAc:éter 1:1, MeCN, EtOAc:MeCN 1:1 y THF:MeCN 1:1. DSC: $200^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 77

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido di 1-hidroxi-2-naftóico

Se agregó ácido 1-hidroxi-2-naftóico (138 mg,) en MeOH (5mL) al producto del ejemplo 3 (200 mg) en MeOH (10 mL) y la solución se agitó por 2h a ta. Los solventes fueron evaporados, se añadió EtOAc (6 mL) y la mezcla se agitó por 40h a ta. El sólido fue filtrado y secado y se corrió un XRPD (ver Figura 3A). El mismo polimorfo (A) también se formó cuando se suspendió en MeOH y EtOH. Se formó un segundo polimorfo (B) con suspensión en acetona, DCM, agua e isohexano (ver Figura 3C). DSC (Polimorfo A): Sufre una transición de fase a $120^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (aparición). La fase resultante C se funde a $153^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (aparición). DSC (Polimorfo B): aparición de fundido $152^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Ejemplo 78

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido dibencenosulfónico

Se agregó ácido bencenosulfónico (116mg) en MeCN (5mL) al producto del ejemplo 3 (200 mg) en MeCN (10 mL). El solvente fue eaporado y se agregó EtOAc (12 mL) y la solución resultante se agitó por 5 días a temperatura ambiente. El sólido fue filtrado, secado y se corrió un XRPD (ver Figura 4A).

Ejemplo 79

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido mandélico

Se agregó ácido mandélico (56mg) al producto del ejemplo 3 (200 mg,) en MeCN (5 mL). El solvente fue evaporado y la goma resultante se suspendió en dietil éter por 4 días. El sólido fue filtrado, secado y se corrió un XRPD (ver Figura 5A). DSC: aparición de fundido $104^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Ejemplo 80

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido fumárico

Ácido fumárico (85 mg) disuelto en MeOH (10mL) se agregó al producto del ejemplo 3 en MeOH (10mL) y se agitó por 20 mins. El solvente fue removido y la goma resultante se agitó en una mezcla de EtOAc (5mL) y THF (5mL) por 10 días, luego se filtró y se corrió un XRPD (ver Figura 6A). DSC: aparición de fundido $175^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Ejemplo 81

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido dimetano sulfónico

Se agregó ácido metano sulfónico (0.024 mL) al producto del ejemplo 3 (0.2 g) en acetonitrilo (10 mL). La mezcla se agitó por 3 horas, el sólido fue filtrado, secado y se corrió un XRPD para dar el polimorfo A (ver Figura 7A). La suspensión de este sólido en EtOAc (10 mL) por 2 días a ta produjo el polimorfo B (ver Figura 7C).

DSC (Polimorfo A): aparición de fundido $218^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Ensayo Biológico

Ensayo de TLR7 Humana

La secuencia variante más común de TLR7 humana (representada por la secuencia EMBL AF240467) fue clonada en el vector de expresión de célula mamífera pUNO y transfectada en una línea celular HEK293 que ya expresaba establemente el plásmido reportero pNiFty2-SEAP; la integración del gen reportero se mantuvo mediante selección con el antibiótico zeocina. Se seleccionaron transfectantes con expresión TLR7 estable usando el antibiótico blasticidina. En esta línea celular reportera, la expresión de la fosfatasa alcalina secretada (SEAP) es controlada por un promotor comuesto NFkB/ELAM-1 que comprende cinco sitios NFkB combinados con el promotor ELAM-1 próximo. La señalización TLR conduce a la traslocación de NFkB y la activación de resultados del promotor en la expresión del gen SEAP. La activación específica de TLR7 se evaluó determinando el nivel de SEAP producido después de incubación durante la noche de las células a 37°C con el compuesto estándar, en la presencia de 0.1% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración dependiente de inducción de producción de SEAP por los compuestos se expresó como la concentración del compuesto que produjo la mitad del nivel máximo de inducción de SEAP para ese compuesto (pEC_{50}).

Ejemplo no.	pEC ₅₀	Ejemplo no.	pEC ₅₀
1	6.5	2	6.4
3	7.1	4	7.4
5	6.5	6	6.6
7	6.4	8	6.5
9	6.2	10	6.3
11	6.6	12	6.6
13	6.8	14	6.6
15	6.4	16	6.9
17	6.8	18	7.2
19	6.6	20	6.6

Ejemplo no.	pEC ₅₀	Ejemplo no.	pEC ₅₀
21	6.2	22	6.2
23	6.6	24	7.1
25	6.7	26	6.5
27	7.4	28	6.7
29	7.0	30	6.7
31	6.8	32	6.8
33	6.8	34	6.5
35	6.7	36	6.7
37	6.4	38	5.8
39	6.8	40	6.9
41	7.1	42	5.8
43	6.9	44	6.6
45	5.8	46	7.2
47	6.4	48	6.4
49	7.1	50	6.3
51	6.7	52	6.2
53	6.1	54	6.0
55	7.1	56	6.3
57	7.3	58	5.9
59	6.1	60	7.1
61	6.4	62	6.6
63	6.3	64	5.9
65	6.2	66	6.8
67	6.3	68	6.3
69	6.4	70	6.4
71	6.7	72	6.3
73	6.3		

Effecto del compuesto del Ejemplo 3 sobre la inflamación pulmonar inducida por antígeno en un modelo de asma de rata

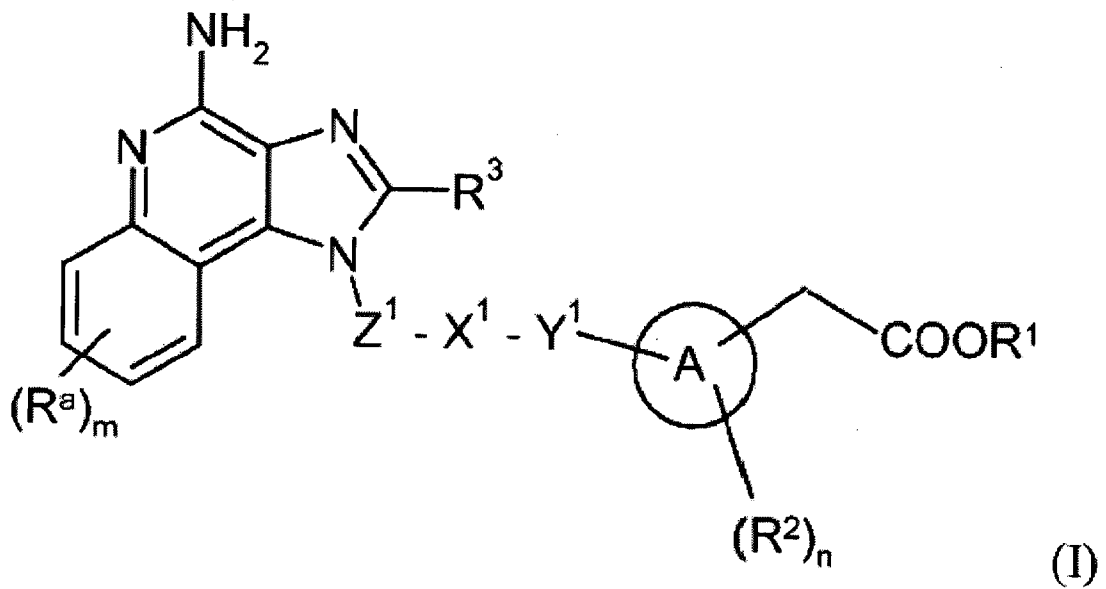
Las ratas fueron sensibilizadas y expuestas para producir inflamación alérgica de las vías aéreas de una manera similar a la descrita por Underwood et al (British Journal of Pharmacology 2002; 137: 263-275, 2002). Ratas Noruegas cafés machos fueron sensibilizadas subcutáneamente con ovalbúmina (OVA) e hidróxido de aluminio en el día 0, y expuestas con solución OVA en aerosol en el día 14. El compuesto del Ejemplo 3 fue administrado dos veces intratraquealmente 24 horas antes y 24 horas después de la exposición a OVA y se recolectó el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) 48 horas después de la exposición a OVA. Luego se midieron los eosinófilos y las citoquinas (IL-5 e IL-13) en el BALF para evaluar la eficacia del compuesto del Ejemplo 3. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

Grupo (n=8)	Dosis (mg/kg)	Eosinófilos (células/BALF)	IL-5 (pg/ml BALF)	IL-13 (pg/ml BALF)
Control normal	--	7.5 ± 3.5	3.8 ± 3.8	< 4.9
Control expuesto a OVA	--	476.7 ± 142.8	418.9 ± 151.0	103.2 ± 50.5
Ejemplo 3	0.1	67.2 ± 16.3	18.0 ± 8.7	< 4.9
Ejemplo 3	1	36.2 ± 11.3	11.3 ± 7.5	< 4.9

Media ±SE(n=8)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I)



en donde

R^1 representa una cadena lineal alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo y alcoxi C_1-C_3 ;

Z^1 representa un grupo alquileno C_2-C_6 o cicloalquileno C_3-C_8 ;

X^1 representa NR^5 , $>N-COR^5$, $CONR^5$, NR^5CO , SO_2NR^5 , $>N-SO_2R^5$, NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^6CONR^5 , $S(O)_p$ u O ;

Y^1 representa un enlace sencillo o alquileno C_1-C_6 ;

cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxil, tior, alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alquiltior C_1-C_3 , alquilsulfonilo C_1-C_3 y alquilsulfinilo C_1-C_3 ;

R^3 representa alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente por alcoxi C_{1-6} ;

cada R^a se selecciona independientemente de halógeno, ciano, hidroxil, tior, alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3 , alquiltior C_1-C_3 , alquilsulfonilo C_1-C_3 y alquilsulfinilo C_1-C_3 ;

R^5 representa hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)_p o NR^{10} , un grupo alquilo C_1-C_6 o grupo cicloalquilo C_3-C_6 , estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de NR^7R^8 o R^9 ,

o R^5 es un alquileo C_1-C_6 que puede estar enlazado a un átomo de carbono dentro de un grupo alquileo C_2-C_6 Z^1 con el fin de formar un anillo saturado que contiene nitrógeno, de 4-7 miembros;

siempre que cuando X^1 es $>N-SO_2R^5$, R^5 no representa hidrógeno;

R^7 y R^8 cada uno representa independientemente hidrógeno, un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)_p o NR^{10a} , alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 , estando los últimos dos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, ciano, S(O)_q R^{11} , OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo O, S(O)_p o NR^{10b} ,

o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, y sulfonilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{17}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y alquilo C_1-C_6 , estando los últimos dos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ o $NR^{18}R^{19}$,

R^9 representa halógeno, ciano, CO_2R^{20} , $S(O)_qR^{20}$, OR^{20} , $SO_2NR^{20}R^{22}$, $CONR^{20}R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{21}$, $NR^{20}CO_2R^{21}$, $NR^{20}COR^{22}$, o un anillo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que comprende un grupo de anillo NR^{10c} ,

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} representa independientemente hidrógeno, CO_2R^{23} , $S(O)_qR^{23}$, COR^{24} , o un grupo alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, OR^{25} o $NR^{25}R^{26}$,

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{24} , R^{25} y R^{26} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{14} , R^{17} , R^{21} y R^{23} cada uno representa independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

m, n, p y q cada uno representa independientemente un entero 0, 1 o 2; y

A representa un arilo C₆-C₁₀ monocíclico o bicíclico o un grupo heteroarilo C₅-C₁₂ monocíclico o bicíclico que contiene 1-3 heteroátomos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es metilo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde Z¹ es n-propileno.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X¹ es un grupo NR⁵ o >NCOR⁵.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde X¹ es >NCOR⁵.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o reivindicación 5, en donde R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos NR⁷R⁸ o R⁹ donde R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron en la reivindicación 1.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o reivindicación 5, en donde R⁵ es un alquileo C₁-C₆ que puede estar enlazado a un átomo de carbono dentro de un grupo alquileo C₂-C₆ Z¹ con el fin de formar un anillo saturado de 4-7 miembros que contiene nitrógeno.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y¹ representa alquileo C₁-C₆.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A es fenilo.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde n es 0.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R³ es n-butilo, metoxi etilo o etoxmetilo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde m es 0.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

Metil 2-(4-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Sal de di-trifluoroacetato de metil 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato,

Metil [4-({[3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

(R)-Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Etil 4-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoksi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*ter*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*ter*-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Etil 2-(1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)acetato,

Metil 1-(2-((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-carboxilato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de sacarina,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-(((3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato,

(S)-Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina,

(R)-Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxietil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

(R)-Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((2-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((2-((1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido dimetano sulfónico,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de monosacarina,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de disacarina,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido di-1-hidroxi-2-naftóico,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido dibenceno sulfónico,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido mandélico,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato, sal de ácido fumárico,

Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

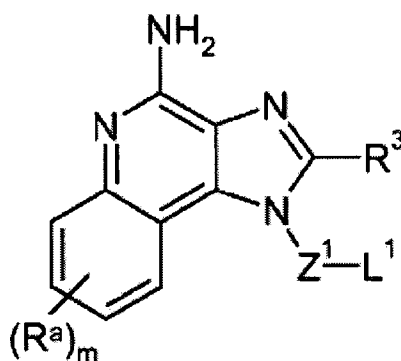
Metil 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato, o

Metil 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato,

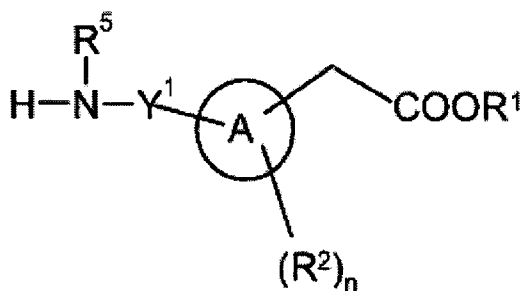
14. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, el cual comprende cualquiera de:

a) cuando X^1 es un grupo NR^5 , la reacción de un compuesto de formula (II)



(II)

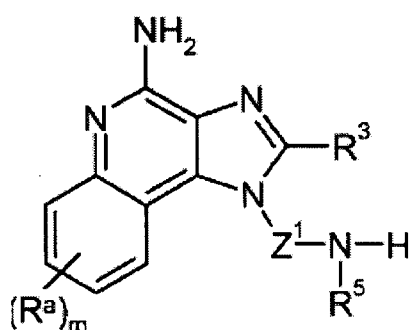
en donde Z^1 , R^3 , R^a y m son como se definieron en la formula (I) y L^1 es un grupo saliente, con un compuesto de formula (III)



(III)

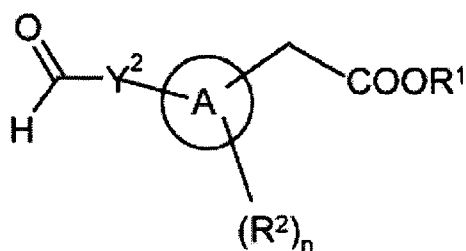
en donde Y^1 , R^1 , R^2 , R^5 , A y n son como se definieron en la formula (I); o

(b) cuando X^1 es un grupo NR^5 y Y^1 es alquileo C_1 - C_6 , la reacción de un compuesto de formula (IV)



(IV)

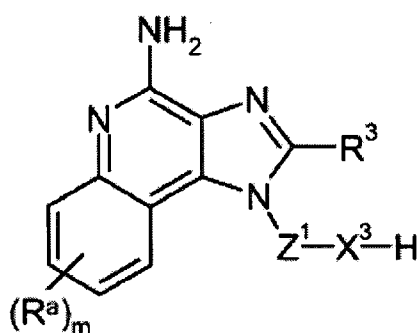
donde R^a , R^3 , R^5 , Z^1 y m son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (V)



(V)

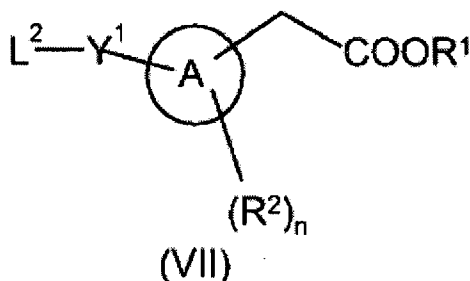
donde R^1 , R^2 , A y n son como se definieron en la formula (I) y Y^2 es un enlace o un grupo alquileo C_{1-5} en la presencia de un agente reductor adecuado (p.e., triacetoxiborohidruro de sodio); o

(c) cuando X^1 es un grupo NR^5 , O o S, la reacción de un compuesto de formula (VI)



(VI)

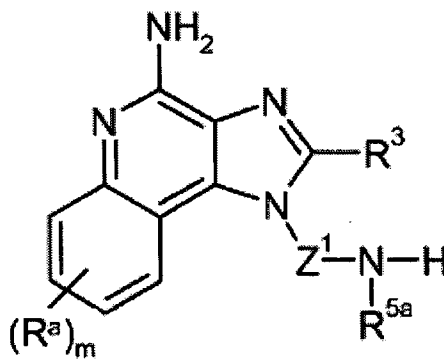
en donde X^3 es un grupo NR^5 , O o S, y Z^1 , R^3 , R^5 , R^a y m son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (VII)



donde Y^1 , R^1 , R^2 , A y n son como se definieron en la formula (I) y L^2 es un grupo saliente; o

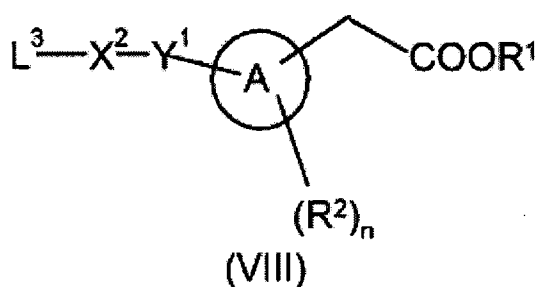
(d) cuando X^1 es un grupo $S(O)_p$, en donde p es 1 o 2, la oxidación de un compuesto de formula (I) donde X^1 es S; o

(e) cuando X^1 es un grupo NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 o NR^6CONR^5 , la reacción de un compuesto de formula (IVA)



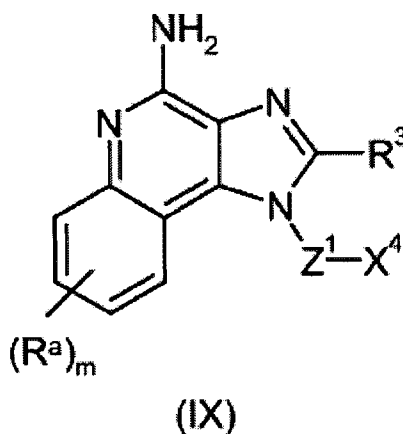
(IVA)

donde R^a , R^3 , Z^1 y m son como se definieron con relación a la formula (I) y R^{5a} es un grupo R^5 o R^6 como se definió con relación a la formula (I), con un compuesto de formula (VIII)



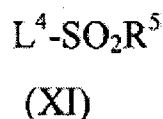
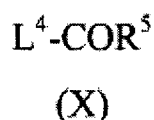
donde L^3 es un grupo saliente tal como halo, X^2 es un grupo CO, SO_2 , $CONR^6$ o $CONR^5$ respectivamente, y Y^1 , R^1 , R^2 , A y n son como se definieron con relación a la formula (I); o

(f) cuando X^1 es $CONR^5$ o SO_2NR^5 , la reacción de un compuesto de formula (IX)



donde X^4 es un ácido activado tal como un cloruro ácido o SO_2Cl , R^a , R^3 , Z^1 y m son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (III) como se definió anteriormente; o

(h) cuando X^1 es $>N-COR^5$ o $>N-SO_2R^5$, la reacción de un compuesto de formula (I) cuando X^1 es NR^5 , donde R^5 es hidrógeno, con un compuesto de formula (X) o (XI) respectivamente.



donde L^4 es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, cloro, y R^5 se define con relación a la formula (I);

y posteriormente, si se desea o es necesario, realizar una o más de las siguientes etapas:

- convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de formula (I)
- remover cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de enfermedades virales o alérgicas o cánceres, o para uso en el tratamiento de asma, EPOC, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, cáncer, hepatitis B, hepatitis C, VIH, VPH, infecciones bacterianas y dermatosis.

17. Un método de tratamiento o reducción del riesgo de una enfermedad o condición en la cual la modulación de la actividad de TLR7 es benéfica, el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

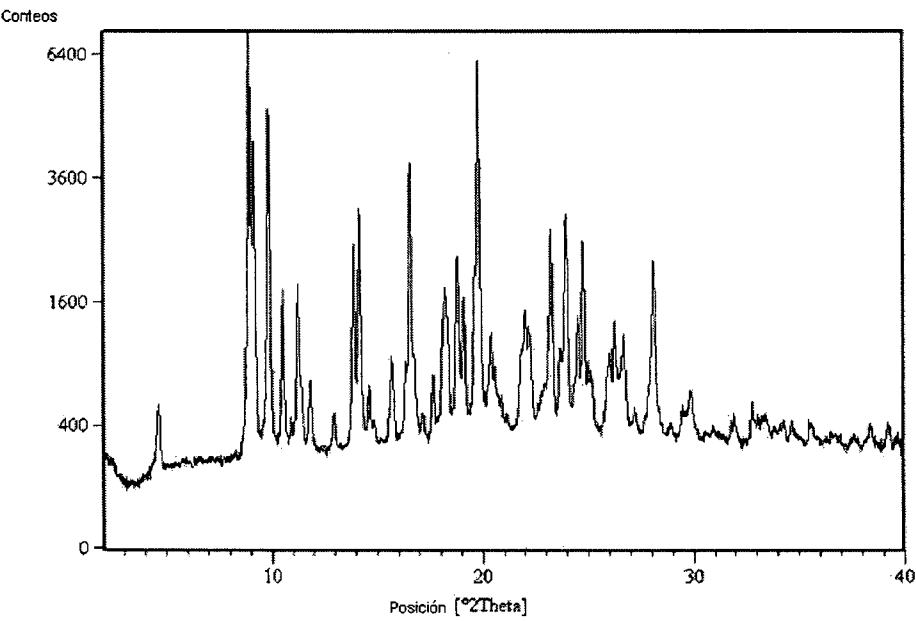


FIG.1A (SAL DE MONOSACARINA)

XRPD de Sal de Monosacarina del Eiemplo 75			XRPD de Sal de Monosacarina del Eiemplo 75		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
4.6027	19.1988	6.01	20.3882	4.35598	13.6
8.9098	9.92524	100	20.8927	4.25192	3.95
9.1314	9.6849	61.03	21.1494	4.20089	1.58
9.8454	8.98409	69.6	21.8231	4.07272	10.91
10.51	8.41743	21.3	21.9795	4.04409	17.47
11.2296	7.87957	22.53	22.2481	3.99586	12.85
11.7811	7.5119	6.96	23.2144	3.83168	35.37
12.9131	6.85585	3.57	23.6825	3.75699	10.81
13.8621	6.38856	31.7	23.9396	3.71722	39.35
14.1521	6.25829	41.66	24.4758	3.63698	14.01
14.5973	6.0684	5.88	24.74	3.59875	33.28
15.7051	5.64275	10.06	25.1925	3.53513	5.5
16.3208	5.43125	8.33	26.0071	3.42622	10.16
16.5399	5.35979	53.4	26.2171	3.39924	16.71
17.133	5.17556	2.08	26.6578	3.34404	14.3
17.6229	5.03276	7.27	27.1841	3.28049	2.35
18.2299	4.86653	21.53	28.0794	3.17789	30.19
18.7762	4.72618	30.22	28.9366	3.08566	1.08
19.0702	4.65395	20.18	29.4677	3.03125	3.24
19.789	4.48651	91.01	29.8812	2.99024	5.24
			Precisión - +/- 0.1° 2θ		

FIG. 1B

2/9

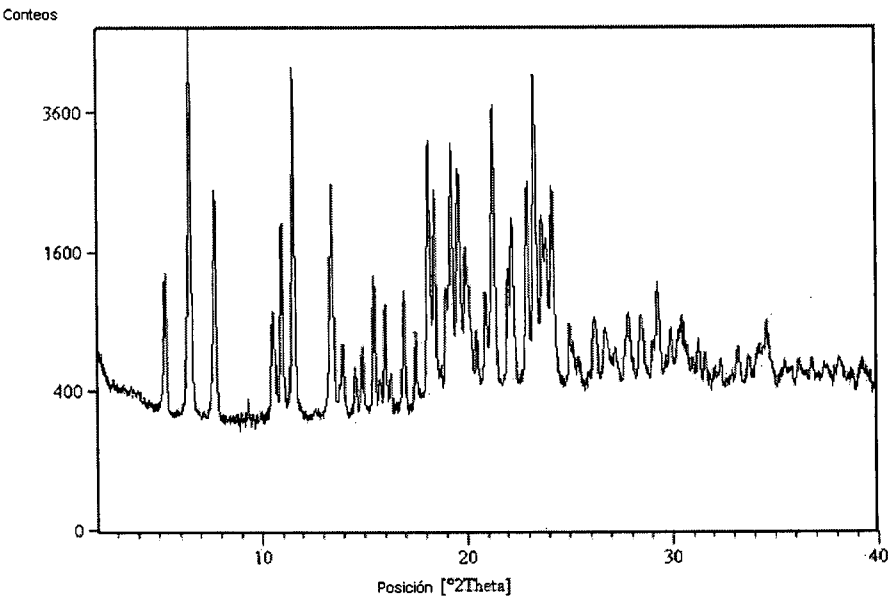


FIG. 2A (SAL DE DISACARINA)

XRPD de Sal de Disacarina del Ejemplo 76			XRPD de Sal de Disacarina del Ejemplo 76		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
5.3416	16.54474	21.48	20.48	4.33667	11.62
6.5352	13.52536	100	20.926	4.24524	18.81
7.7301	11.43711	43.63	21.3066	4.17025	70.99
10.5656	8.37323	15.03	22.0152	4.0376	23.34
11.0105	8.03589	34.62	22.2192	4.00099	36.23
11.571	7.64786	85.25	22.9506	3.87512	46.28
13.4171	6.59942	46.07	23.3028	3.81733	82.34
13.9647	6.34183	9.55	23.6699	3.75896	36.71
14.5655	6.08159	6.09	23.8781	3.72665	30.13
14.9236	5.93645	8.99	24.1747	3.68161	44.6
15.4756	5.72591	22.74	24.9916	3.56308	12.8
16.0299	5.52916	16.13	25.1745	3.53761	8.4
16.299	5.43845	4.99	25.4647	3.49794	7.32
16.9477	5.23174	18.92	26.2197	3.39891	13.45
17.5357	5.0576	11.45	26.7323	3.33489	11.63
18.16	4.88512	58.41	27.255	3.27211	8.88
18.4462	4.80996	43.87	27.8797	3.20019	14.91
18.9933	4.67264	19.42	28.4616	3.13608	14.13
19.2675	4.60674	58.35	29.0496	3.07392	9.74
19.6257	4.52347	50.09	29.2983	3.0484	20.85
19.9548	4.4496	28.78	29.9366	2.98483	11.57
20.0562	4.42733	21.3	Precisión - +/- 0.1° 2θ		

FIG. 2B

3/9

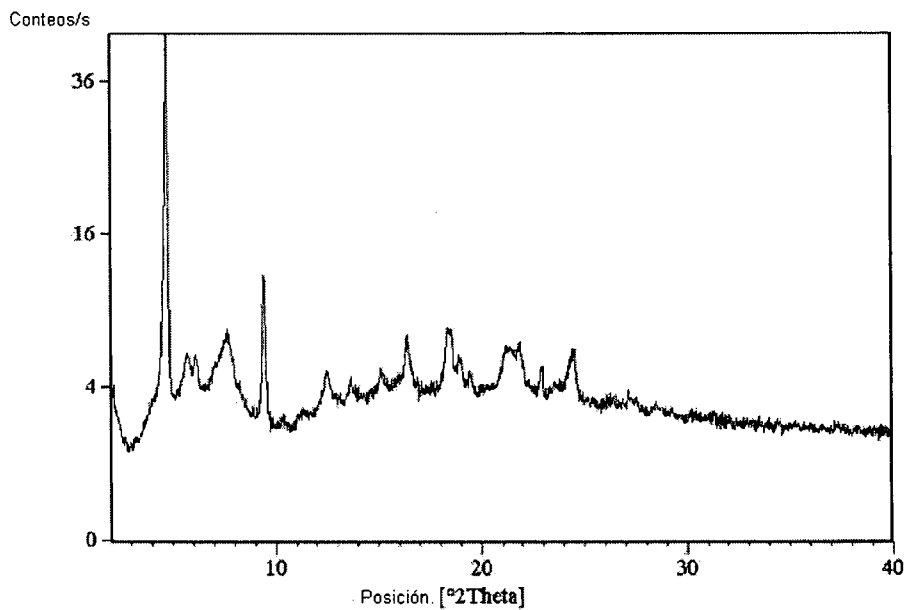


FIG. 3A (SAL DE ACIDO DI-1-HIDROXI-2-NAFTOICO-POLIMORFO A)

XRPD de la sal del ácido Di-1-hidroxi-2-naftóico del Ejemplo 77 (Polimorfo A)		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
4.7239	18.70671	100
5.7221	15.44541	9.69
6.1232	14.43435	9.1
7.653	11.55211	12.26
9.4531	9.35595	23.08
12.5007	7.08107	5.48
16.3724	5.41425	9.76
18.318	4.84334	10.66
18.9742	4.67728	6.75
21.225	4.1861	8.39
21.8629	4.06539	9.02
24.521	3.63038	8.04
Precisión +/- 0.1° 2θ		

FIG. 3B

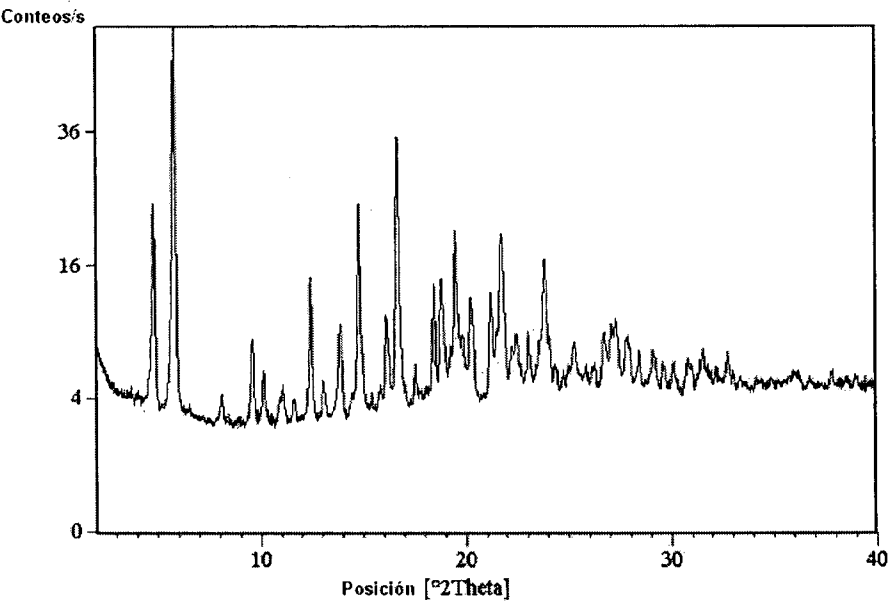


FIG. 3C (SAL DE ACIDO DI-1-HIDROXI-2-NAFTOICO - POLIMORFO B)

XRPD de la sal del ácido Di-1-hidroxi-2-naftóico del Ejemplo 77 (Polimorfo B)			XRPD de la sal del ácido Di-1-hidroxi-2-naftóico del Ejemplo 77 (Polimorfo B)		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
4.8063	18.38615	38.26	19.8613	4.47034	9.24
5.81	15.21174	100	20.2118	4.3936	15.96
9.5943	9.21866	9.9	21.2346	4.18424	17.11
10.1504	8.71481	5.65	21.7365	4.08874	29.77
11.0872	7.98043	3.35	22.2304	3.999	7.14
12.4293	7.12159	21.53	22.4306	3.96375	9.3
13.0432	6.78776	3.79	23.0259	3.86261	9.53
13.9071	6.36798	12.1	23.8564	3.73	23.52
14.7768	5.9951	38.98	24.3758	3.65167	3.77
16.125	5.49676	13.36	25.2656	3.52506	6.94
16.6667	5.3193	58.72	26.7118	3.3374	8.59
18.4539	4.80797	19.13	27.0973	3.29079	10.21
18.7766	4.72606	20.04	27.3424	3.26185	9.6
19.4876	4.55521	31.07	27.8233	3.20656	7.54
Precisión- +/- 0.1° 2θ					

FIG. 3D

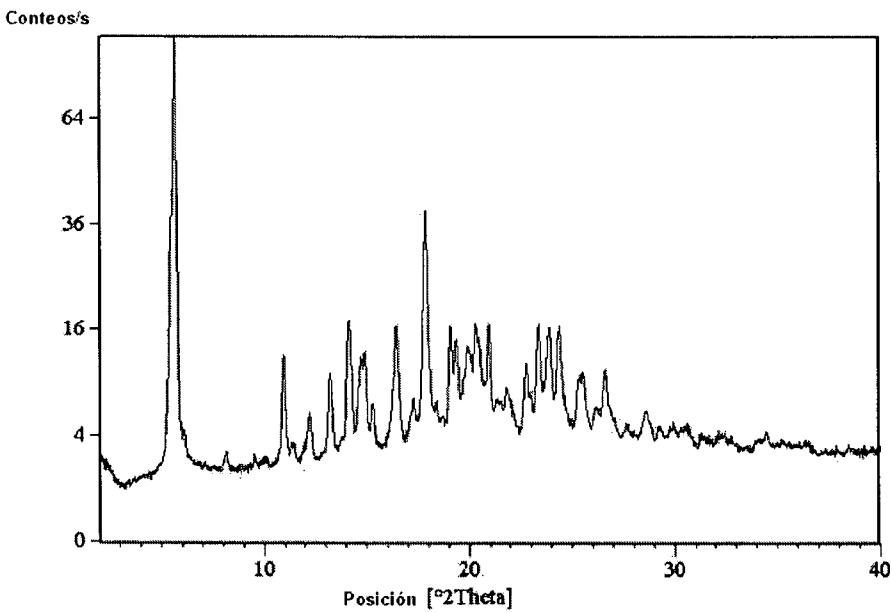


FIG. 4A (SAL DE ACIDO DIBENCENO SULFONICO)

XRPD de la sal del ácido Dibenceno sulfónico del Ejemplo 78			XRPD de la sal del ácido Dibenceno sulfónico del Ejemplo 78		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
5.6755	15.57211	100	19.8994	4.46187	9.18
6.1143	14.45531	2.78	20.3201	4.37043	13.55
8.1512	10.84715	1.03	20.4911	4.33433	10.69
10.9335	8.09227	10.56	20.9469	4.24106	13.56
11.4099	7.75545	1.11	21.8147	4.07426	3.88
12.2121	7.24774	3.93	22.7755	3.90452	7.12
13.1924	6.71132	7.94	23.348	3.81006	12.08
14.1561	6.25652	15.76	23.6102	3.76833	4.41
14.6713	6.03797	8.69	23.8936	3.72427	12.9
14.93	5.9339	10.83	24.4017	3.64786	12.84
15.2689	5.80297	3.81	25.3118	3.51872	5.14
16.4498	5.38894	14.64	25.55	3.48647	5.79
17.269	5.13511	3.79	26.1539	3.40731	2.14
17.8509	4.969	38.94	26.6509	3.34489	6.63
19.089	4.64943	13.52	28.6269	3.11834	2.36
19.363	4.58424	11.11			
			Precisión - +/- 0.1° 2θ		

FIG. 4B

6/9

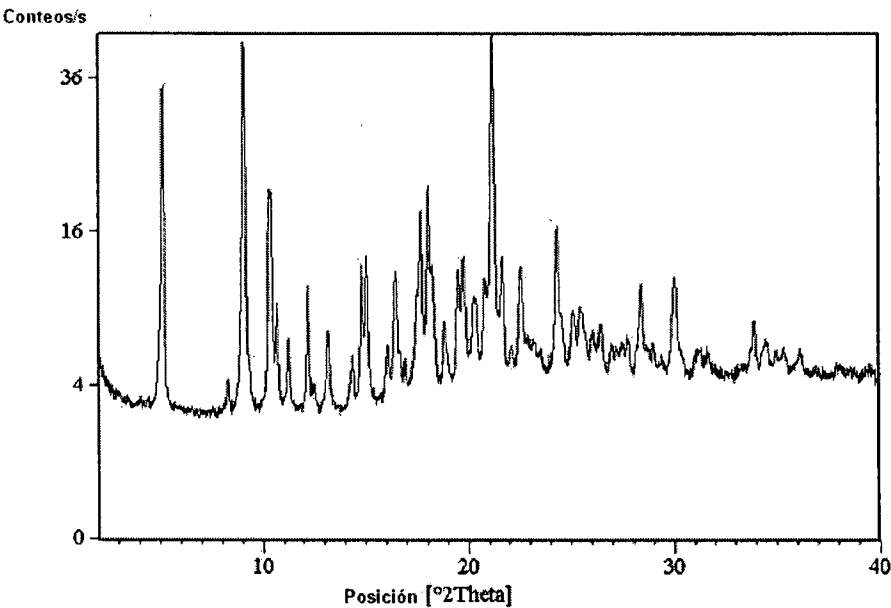


FIG. 5A (SAL DE ACIDO MANDELICO)

XRPD de la sal del ácido Mandélico del Ejemplo 79			XRPD de la sal del ácido Mandélico del Ejemplo 79		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
5.1472	17.16896	82.35	19.7845	4.48752	23.07
8.3078	10.64308	4.02	20.231	4.38947	13.36
9.0958	9.72265	100	20.7878	4.27315	15.53
10.2997	8.5888	43.04	21.1786	4.19517	98.07
10.4217	8.48848	42.71	21.6432	4.10615	22.36
10.6849	8.27997	15.5	22.0976	4.02274	3.5
11.2539	7.86259	9.93	22.5339	3.94582	18.75
12.1939	7.25851	20.59	24.3326	3.65807	30.11
13.1727	6.72132	11.23	25.088	3.54962	10.15
14.3686	6.16447	7	25.4463	3.50043	10.77
14.812	5.98093	24.74	26.0294	3.42332	5.7
15.0598	5.88307	25.97	26.4733	3.36692	6.81
16.0857	5.51009	7.15	26.9757	3.30535	4.06
16.4839	5.37788	21.39	27.7609	3.21362	5.14
16.9482	5.23156	3.28	28.4138	3.14124	15.98
17.6773	5.01741	35.25	30.0483	2.97399	17.11
18.0478	4.91525	43.63	33.8863	2.64543	8.75
18.2801	4.8533	19.43	34.5222	2.59814	4.49
18.8177	4.71584	9.01	36.1464	2.48504	3.43
19.5288	4.54568	19.82			
			Precisión - +/- 0.1° 2θ		

FIG. 5B

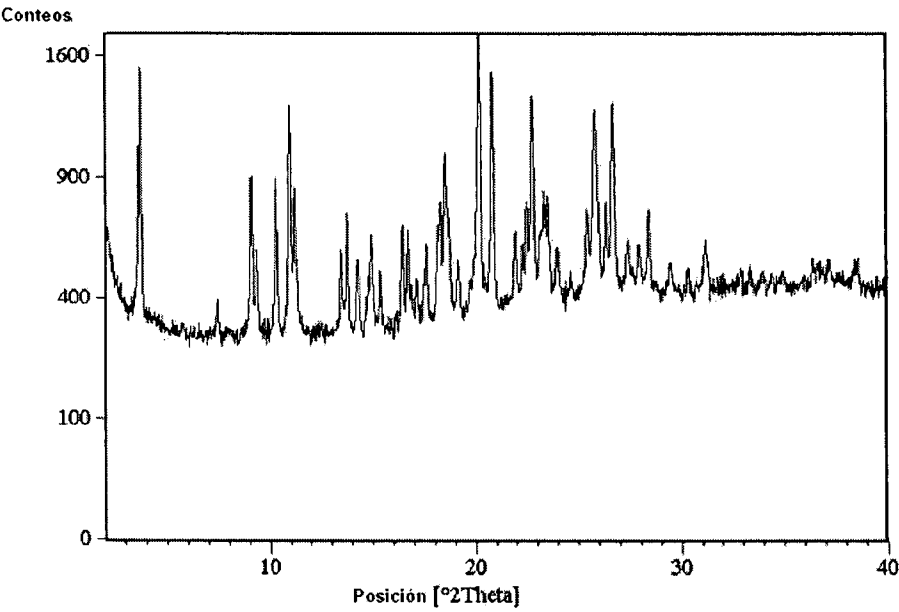


FIG. 6A (SAL DE ACIDO FUMARICO)

XRPD de la sal del ácido Fumárico del Ejemplo 80			XRPD de la sal del ácido Fumárico del Ejemplo 80		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
3.7157	23.77979	85.21	19.1644	4.6313	11.9
7.424	11.90803	7.02	20.163	4.40412	100
9.102	9.71612	45.78	20.8172	4.26718	80.16
9.3738	9.43499	21.69	21.9414	4.05101	18.46
10.2967	8.5913	43.78	22.5111	3.94977	26.14
10.975	8.06179	72.65	22.7739	3.90478	67.34
11.1962	7.90301	40.65	23.3279	3.81329	30.59
13.4704	6.57342	20.7	23.5443	3.77873	24.66
13.7631	6.43426	32.21	23.9771	3.71148	11.39
14.2837	6.20091	17.35	25.4314	3.50245	24.21
14.9399	5.93001	23.83	25.7829	3.45549	60.28
15.3787	5.76179	13.93	26.3371	3.38403	25.4
16.4489	5.38924	26.02	26.6728	3.34219	62.3
16.7137	5.30444	23.84	27.3812	3.25732	12.4
17.1441	5.17223	8.56	27.9344	3.19405	12.42
17.621	5.03332	18.29	28.4154	3.14107	24.11
18.2853	4.85193	31.96	29.4614	3.03189	7.74
18.5334	4.78753	48.57	31.1867	2.86798	13.57
			Precisión - +/- 0.1° 2θ		

FIG. 6B

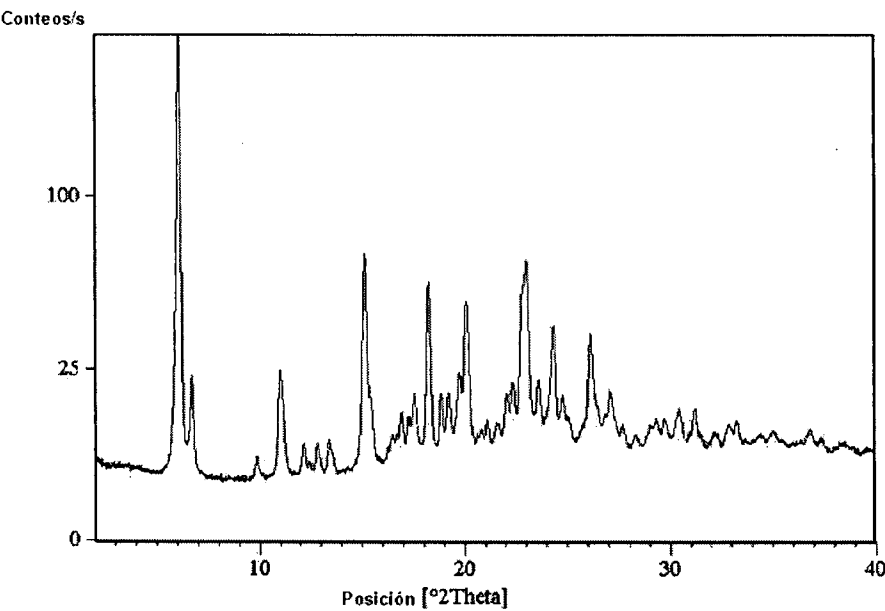


FIG. 7A (SAL DE ACIDO DIMETANO SULFONICO - POLIMORFO A)

XRPD de la sal del ácido Dimetano sulfónico del Ejemplo 81 (Polimorfo A)			XRPD de la sal del ácido Dimetano sulfónico del Ejemplo 81 (Polimorfo A)		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)	2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
6.0786	14.54035	100	20.0707	4.42416	19.16
6.6961	13.20073	9.25	22.0066	4.03917	4.02
10.991	8.05011	9.91	22.3345	3.9806	5.84
12.131	7.29603	2.01	22.7703	3.9054	19.61
13.3765	6.61935	2.12	23.0254	3.8627	25.61
15.1162	5.86122	30.96	23.5954	3.77065	6.24
15.4675	5.7289	5.32	24.3304	3.6584	14.24
16.9466	5.23206	3.87	24.7877	3.59193	3.93
17.2331	5.14573	3.05	26.1279	3.41064	13.3
17.549	5.0538	5.61	27.081	3.29273	5.34
18.2229	4.86841	23.14	29.3297	3.0452	2.22
18.812	4.71726	4.83	30.4685	2.93393	3
19.1892	4.62538	5.23	31.225	2.86455	3.12
19.7243	4.50107	7.43			
			Precisión - +/- 0.1° 2θ		

FIG. 7B

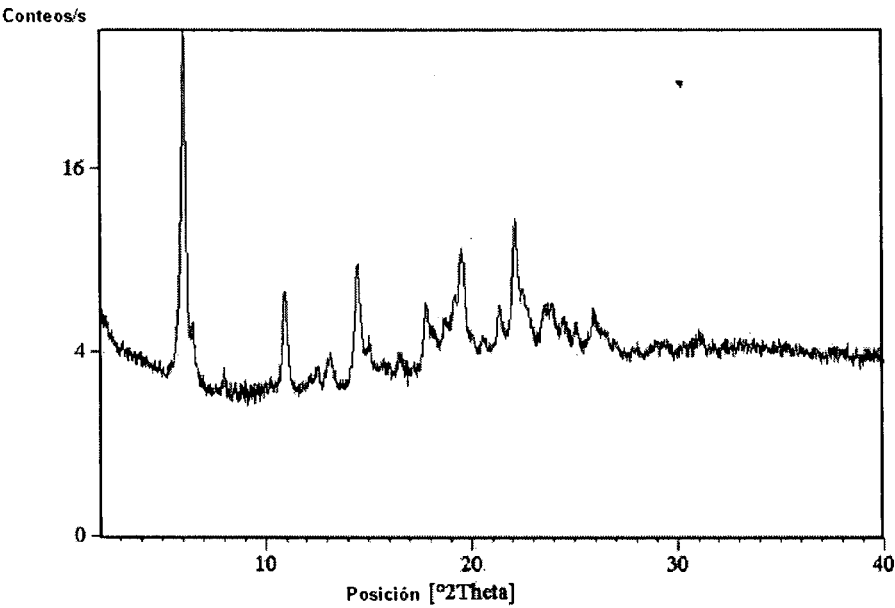


FIG. 7C (SAL DE ACIDO DIMETANO SULFONICO - POLIMORFO B)

XRPD de la sal del ácido Dimetano Sulfónico del Ejemplo 81 (Polimorfo B)		
2θ (°)	espacio d (Å)	Int Rel (%)
6.0724	14.55513	100
6.4958	13.60735	9.48
7.9999	11.05193	3
10.9579	8.07434	16.28
13.1171	6.74968	3.74
14.4262	6.13997	19.86
16.5482	5.35713	2.46
17.7999	4.98312	10.33
19.54	4.54312	21.14
21.3672	4.15856	6.24
Precisión - +/- 0.1° 2θ		

FIG. 7D

MODELO DE UTILIDAD

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [] 18
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

INCOMPLETA []

◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	[]
◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[]
◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	[]
◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas	[]

INCOMPLETA []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

INCOMPLETA []

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

[illegible]

No. 09-118667- -00000-0000

Fecha: 2009-10-22 17:13:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 1
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

189

REFERENCIA	Radicación No.	9 118667
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050328
	Fecha inicio fase nacional	08/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14359

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO. LTD., con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

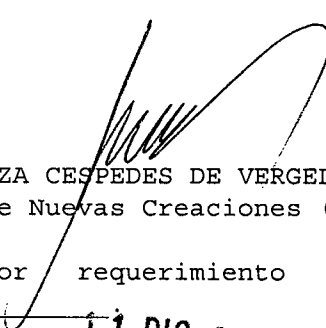
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 118667

183
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 11 DIC. 2009

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

184

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB
DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD

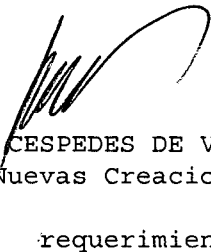
REFERENCIA	Radicación No.	09 118667
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050328
	Fecha inicio fase nacional	08/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

14353

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 11 DIC. 2009
adpall