

COMPUESTOS DE IMIDAZO[4,5-C]QUINOLIN-2-ONA Y SU USO PARA TRATAR CÁNCER

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5

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

20

ANTECEDENTES

25

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

30

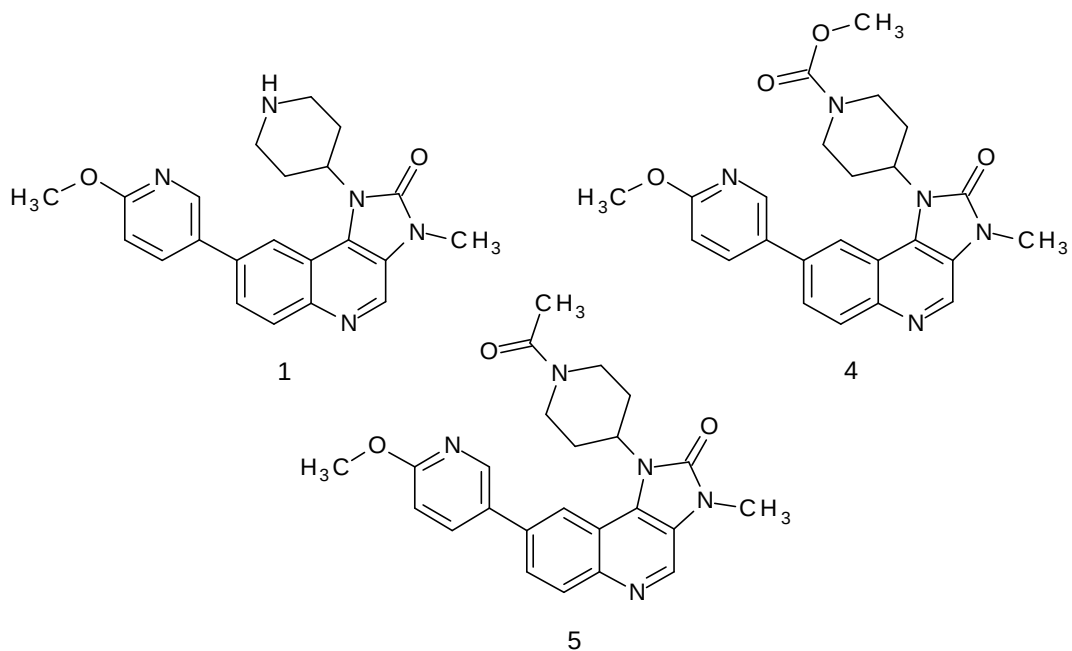
La señalización de la cinasa ATM puede dividirse ampliamente en dos categorías: una vía canónica, que señala junto con el complejo Mre11-Rad50-NBS1 de roturas de

doble cadena y activa el punto de control de daño del ADN, y varios modos de activación no canónicos, que se activan mediante otras formas de tensión celular (Cremona *et al.*, **2013**).

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

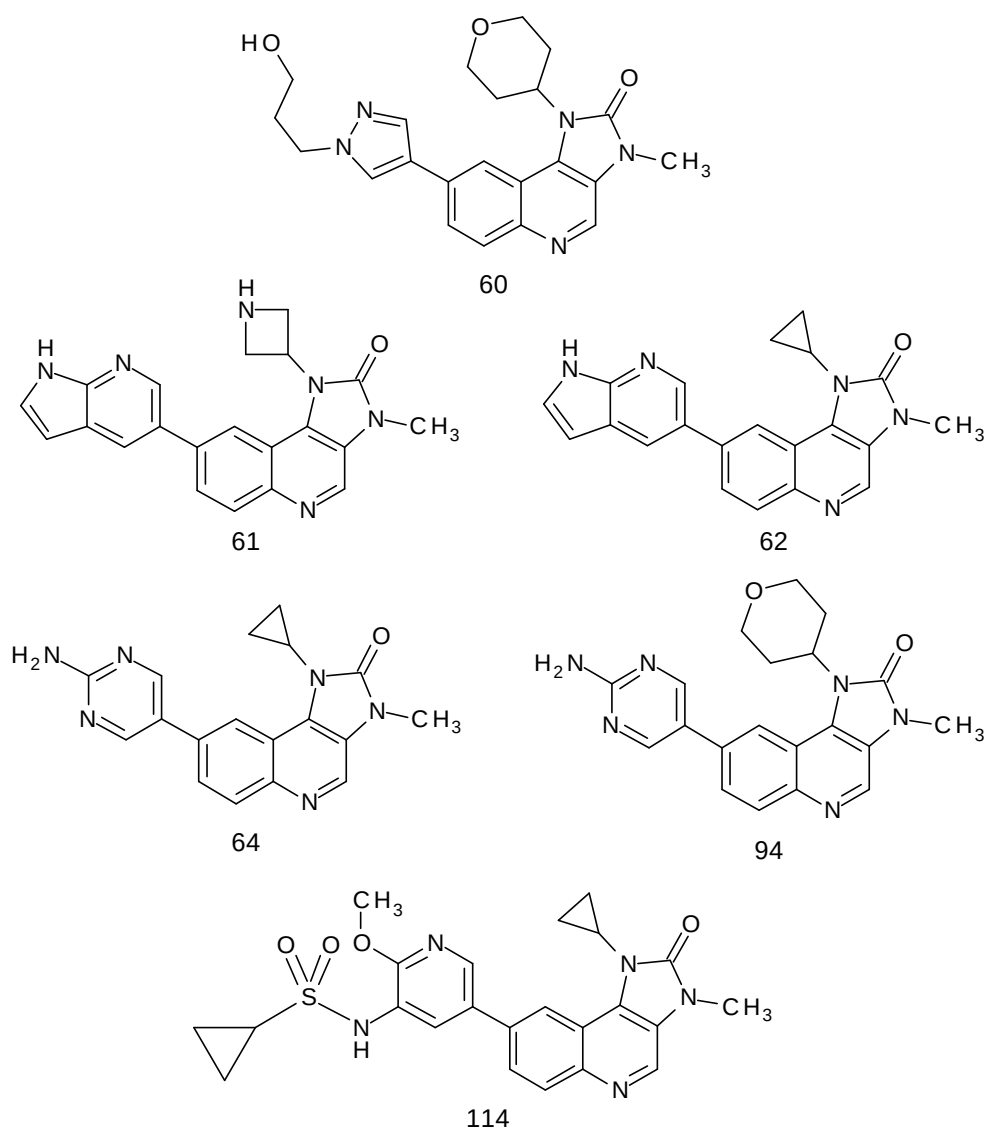
La cinasa ATM responde a las roturas de doble cadena directas causadas por los
tratamientos comunes contra el cáncer tales como la radiación ionizante y los inhibidores
15 de topoisomerasa-II (doxorubicina, etopósido), pero también por los inhibidores
topoisomerasa-I (por ejemplo, irinotecán y topotecán)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

CN102372711A hace referencia a determinados compuestos de imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona que se menciona que son inhibidores duales de PI 3-cinasa α y la cinasa
diana de rapamicina en mamíferos ("mTOR"). Entre los compuestos que se informan en
CN102372711A se incluyen los siguientes:



Determinados compuestos que se informan en CN102372711A

5 CN102372711A informa determinados compuestos de imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona que se menciona que son inhibidores de PI 3-cinasa α . Entre los compuestos que se informan en CN102399218A se incluyen los siguientes:



Determinados compuestos que se informan en CN102399218A

Si bien se informa que los compuestos o CN102372711A y CN102399218A poseen
5 actividad contra la PI 3-cinasa α y en algunos casos la cinasa mTOR, sigue habiendo
necesidad de desarrollar nuevos compuestos que sean más eficaces contra las diferentes
enzimas cinasas, tales como la cinasa ATM. También existe la necesidad de nuevos
compuestos que actúen contra determinadas enzimas cinasas, tales como la cinasa ATM,
de forma altamente selectiva (es decir, modulando la ATM de forma más eficaz que otras
10 dianas biológicas).

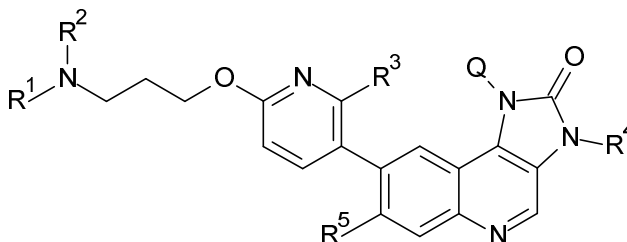
Tal como se demuestra en otras partes de la memoria descriptiva (por ejemplo en
los ensayos basados en células que se describen en la sección de experimentos), los

compuestos de la presente memoria descriptiva generalmente poseen una actividad inhibitoria de cinasa ATM muy potente, pero una actividad mucho menos potente en contra de otras enzimas tirosinas cinasas, tales como PI 3-cinasa α , cinasa mTOR y la proteína cinasa relacionada con rad3 y ataxia telangiectasia ("ATR"). Por lo tanto, los compuestos de la presente memoria descriptiva no solo inhiben la cinasa ATM, sino que pueden considerarse como inhibidores altamente selectivos de la cinasa ATM.

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

COMPENDIO DE LA INVENCION

En resumen, esta memoria descriptiva describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o **Q** es un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo u oxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo metilo;

R¹ es metilo;

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

R³ es hidrógeno o fluoro;

R^4 es hidrógeno o metilo; y

R^5 es hidrógeno o fluoro.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en terapia.

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.

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

Esta memoria descriptiva también describe, en parte, un método para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

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

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

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

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

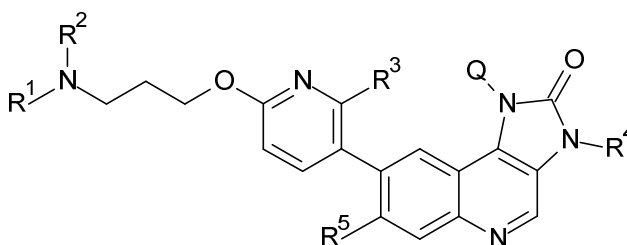
5

DESCRIPCIÓN DE LAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

A lo largo de la memoria descriptiva se detallan muchas modalidades de la invención y serán aparentes para un lector experto en la técnica. La invención no debe interpretarse como limitada a ninguna modalidad particular de la misma.

10

En la primera modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

15

Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o **Q** es un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo u oxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo metilo;

R¹ es metilo;

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

20

pirrolidinilo o piperidinilo;

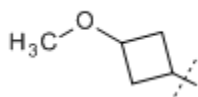
R³ es hidrógeno o fluoro;

R⁴ es hidrógeno o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o fluoro.

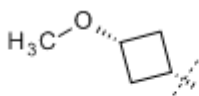
25

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



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

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

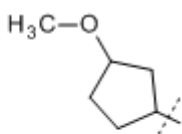


cis-1-metoxiciclobut-3-ilo/cis-3-metoxiciclobut-1-ilo

5

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

De forma similar, los grupos 1-metoxiciclopent-3-ilo y los grupos 3-metoxiciclopent-1-ilo tienen la misma estructura, tal como se muestra a continuación.



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

10

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



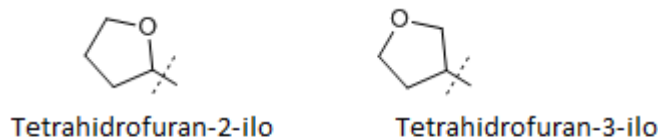
Oxetan-2-ilo



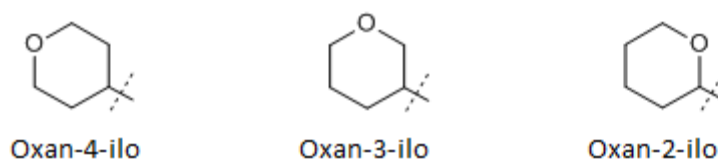
Oxetan-3-ilo

15

El término "anillo de tetrahidrofuranilo" incluye los grupos tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo, cuyas estructuras se muestran a continuación.



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



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

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

Donde se mencione que “ R^1 y R^2 juntos forman un anillo de azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo”, significa que los grupos R^1 y R^2 están unidos a través de un
 enlace covalente de carbono-carbono para formar una cadena de alquileo no sustituido de
 15 la longitud apropiada para el anillo correspondiente. Por ejemplo, cuando R^1 y R^2 juntos
 forman un anillo de pirrolidinilo, R^1 y R^2 juntos representan una cadena de butileno no
 sustituido que está adjunta al átomo de nitrógeno relevante en la Fórmula (I) en ambos
 carbonos terminales.

Donde se utilice el término "opcionalmente", se pretende que la consiguiente
 20 característica puede o no tener lugar. Por lo tanto, el uso del término "opcionalmente"
 incluye las instancias donde la característica está presente y también las instancias donde la
 característica no está presente. Por ejemplo, un grupo que está "opcionalmente sustituido
 por un grupo metoxi" incluye los grupos con y sin un sustituyente metoxi.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos (por ejemplo 1 o 2
 25 hidrógenos, o alternativamente 1 hidrógeno) en el grupo designado está remplazado por

el/los sustituyente/s indicados (por ejemplo 1 o 2 sustituyentes, o alternativamente 1 sustituyente), siempre que cualquier átomo/s con un sustituyente mantenga una valencia permitida. Las combinaciones de sustituyentes abarcan solo los compuestos estables y los intermedios sintéticos estables. "Estable" significa que el compuesto o intermedio relevante es lo suficientemente fuerte como para estar aislado y tiene utilidad ya sea como intermedio sintético o como agente con una posible utilidad terapéutica. Si un grupo no se describe como "sustituido" u "opcionalmente sustituido", se considera como no sustituido (es decir, que ninguno de los hidrógenos del grupo designado se han remplazado).

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

Por lo tanto, en una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico o ácido para-toluenosulfónico. En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal

de ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido metanosulfónico. En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico. En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido metanosulfónico. En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de mono-metanosulfónico, es decir, la estequiometría del compuesto del compuesto de Fórmula (I) con el ácido metanosulfónico es 1:1.

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

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

- a) **Q** es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o **Q** es un anillo de oxetanilo, tetrahidrofurano u oxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo metilo.
- b) **Q** es un anillo de ciclobutilo sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o **Q** es un anillo de oxetanilo u oxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo metilo.
- c) **Q** es un anillo de ciclobutilo sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o **Q** es un anillo de oxetanilo u oxanilo.
- d) **Q** es ciclobutilo, 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxio-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo.

- e) **Q** es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo, 3-metoxiciclopent-1-ilo, oxetan-3-ilo, oxan-3-ilo, oxan-4-ilo o 4-metiloxan-4-ilo.
- f) **Q** es 1-metoxi-ciclobut-3-ilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo u oxan-4-ilo.
- g) **Q** es *cis*-1-metoxi-ciclobut-3-ilo u oxan-4-ilo.
- 5 h) **Q** es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o metoxilo.
- i) **Q** es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo metoxilo.
- j) **Q** es un anillo de ciclobutilo sustituido por un grupo hidroxilo o metoxilo.
- 10 k) **Q** es ciclobutilo, 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo o 1-metoxi-ciclobut-3-ilo.
- l) **Q** es ciclobutilo.
- m) **Q** es un anillo de ciclopentilo sustituido por un grupo hidroxilo o metoxilo.
- n) **Q** es un anillo de ciclopentilo sustituido por un grupo metoxilo.
- o) **Q** es 3-metoxiciclopent-1-ilo.
- 15 p) **Q** es 1-hidroxi-ciclobut-3-ilo o 1-metoxi-ciclobut-3-ilo.
- q) **Q** es *cis*-1-hidroxi-ciclobut-3-ilo o *cis*-1-metoxi-ciclobut-3-ilo.
- r) **Q** es *cis*-1-metoxi-ciclobut-3-ilo.
- s) **Q** es un anillo de oxetanilo, tetrahidrofurano u oxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo metilo.
- 20 t) **Q** es un anillo de oxetanilo u oxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo metilo.
- u) **Q** es un anillo de oxetanilo o tetrahidrofurano.
- v) **Q** es un anillo de oxetanilo.
- w) **Q** es oxetan-3-ilo.
- 25 x) **Q** es un anillo de tetrahidrofurano.
- y) **Q** es tetrahidrofurano-3-ilo.
- z) **Q** es un anillo de oxanilo opcionalmente sustituido por un grupo metilo.
- aa) **Q** es un anillo de oxanilo.
- bb) **Q** es oxan-4-ilo.
- 30 cc) **R**¹ es metilo.
- dd) **R**² es metilo.
- ee) **R**² es hidrógeno.

ff) R^1 es metilo y R^2 es hidrógeno o metilo.

gg) R^1 y R^2 son ambos metilo; o R^1 y R^2 juntos forman un anillo de pirrolidinilo.

hh) R^1 y R^2 son ambos metilo.

ii) R^1 y R^2 juntos forman un anillo de azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

5 jj) R^1 y R^2 juntos forman un anillo de azetidinilo.

kk) R^1 y R^2 juntos forman un anillo de pirrolidinilo.

ll) R^1 y R^2 juntos forman un anillo de piperidinilo.

mm) R^3 y R^5 son ambos hidrógeno.

nn) R^3 es hidrógeno.

10 oo) R^3 es fluoro.

pp) R^4 es hidrógeno.

qq) R^4 es metilo;

rr) R^5 es hidrógeno.

ss) R^5 es fluoro.

15 En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

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

20 R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno o metilo; o R^1 y R^2 juntos forman un anillo de azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo;

R^3 es hidrógeno o fluoro;

R^4 es hidrógeno o metilo; y

25 R^5 es hidrógeno o fluoro.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

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

30 R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno o metilo; o R^1 y R^2 juntos forman un anillo de azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo;

R^3 es hidrógeno o fluoro;

R^4 es hidrógeno o metilo; y

R^5 es hidrógeno o fluoro.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), donde:

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

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno o metilo; o R^1 y R^2 juntos forman un anillo de azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo;

R^3 es hidrógeno o fluoro;

10 R^4 es hidrógeno o metilo; y

R^5 es hidrógeno o fluoro.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

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

15 R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno o metilo; o R^1 y R^2 juntos forman un anillo de azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo;

R^3 es hidrógeno o fluoro;

R^4 es hidrógeno o metilo; y

20 R^5 es hidrógeno o fluoro.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

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

R^1 es metilo;

25 R^2 es metilo o hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo o hidrógeno; y

R^5 es hidrógeno.

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

30

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

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

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

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

10 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-idroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

15 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

20 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

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

25 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

30 1-(3-*cis*-Idroxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

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

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

5 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

10 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

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

15 7-Fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

20 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

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

25 3-Metil-1-[(3S)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

30 3-Metil-1-[(3S)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

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

5 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

1-(Oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

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

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

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

15 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona;

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

1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

3-Metil-8-[6-[3-(metilamino)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

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

25 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

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

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

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

5 1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

10 7-Fluoro-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-tetrahidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

15 3-Metil-1-(oxetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

20 1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

3-Metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Azetidina-1-il)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

25 8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

30 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-7-fluoro-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

1-[(1R,3R)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

1-[(1S,3S)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

5 1-[(1R,3R)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

10 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

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

15 En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

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

20 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

25 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

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

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

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

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

10 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

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

15 1-(3-*cis*-Idroxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidina-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

20 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

25 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

30 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

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

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

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

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

10 3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona;

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

3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona;

15 3-Metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona;

1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

20 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona;

1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

1-(Oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

25 3-Metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona;

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

30 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona;

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

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

1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

5 En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

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

10 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

15 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

20 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

25 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

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

30 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

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

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

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

10 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

15 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

20 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

3-Metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

25 1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

3-Metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

3-Metil-1-[(3*R*)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

10 1-(Oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

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

15 8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

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

20 3-Metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona; y

1-(*cis*-3-Metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona del grupo que
25 consiste en:

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

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

30 3-Metil-8-[6-[3-(metilamino)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

5 1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

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

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

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

15 1-Ciclobutil-8-[6-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

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

13-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

3-Metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

25 3-Metil-1-(oxetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

1-Ciclobutil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

3-Metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3*R*)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona;

8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

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

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

10 1-[(1R,3R)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

1-[(1S,3S)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

15 1-[(1R,3R)-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

20 8-[6-[3-(Dimetilamino)propoxi]-2-fluoro-3-piridil]-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

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

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

25 En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

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

30 8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

En una modalidad se proporciona 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad se proporciona 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.

En una modalidad se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.

En una modalidad se proporciona 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad se proporciona 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona.

En una modalidad se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona.

En una modalidad se proporciona 1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-{6-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]piridin-3-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad se proporciona 1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-{6-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]piridin-3-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.

En una modalidad se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-{6-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]piridin-3-il}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona.

Los compuestos y sales descritos en la presente memoria descriptiva pueden existir en formas solvatadas y formas no solvatadas. Por ejemplo, una forma solvatada puede ser una forma hidratada, tal como hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato o una cantidad alternativa de los mismos. La invención comprende todas dichas formas solvatadas y no solvatadas de los compuestos de Fórmula **(I)**, particularmente en la medida que dichas formas posean una actividad inhibitoria de cinasa ATM, como por ejemplo medida utilizando las pruebas que se describen en la presente.

Los átomos de los compuestos y sales que se describen en la presente memoria descriptiva pueden existir como sus isótopos. La invención comprende todos los

compuestos de Fórmula **(I)** donde un átomo se remplaza por uno o más de sus isótopos (por ejemplo, un compuesto de Fórmula **(I)** donde uno o más átomos de carbono es un isótopo de carbono ^{11}C o ^{13}C , o donde uno o más átomos de hidrógeno es un isótopo ^2H o ^3H , o donde uno o más átomos de flúoro es un isótopo ^{18}F).

5 Los compuestos y sales descritos en la presente memoria descriptiva pueden existir como una mezcla de tautómeros. Los "tautómeros" son isómeros estructurales que existen en equilibrio como resultado de la migración de un átomo de hidrógeno. La invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula **(I)** particularmente en la medida que dichos tautómeros posean actividad inhibitoria de cinasa ATM.

10 Los compuestos y sales descritos en la presente memoria descriptiva pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos. La invención incluye cualquier forma ópticamente activa o racémica de un compuesto de Fórmula **(I)** que posee actividad inhibitoria de cinasa ATM, como por ejemplo medida utilizando las pruebas descritas en la presente. La síntesis de las formas
15 ópticamente activas puede llevarse a cabo mediante técnicas estándar de química orgánica conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis utilizando materiales ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica.

Por lo tanto, en una modalidad, se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un isómero óptico individual que tiene un
20 exceso enantiomérico (%ee) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una modalidad, el isómero óptico individual está presente en un exceso enantiomérico (%ee) de $\geq 99\%$.

Los compuestos y sales descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser cristalinos y pueden exhibir una o más formas cristalinas. La invención comprende cualquier forma cristalina o amorfa de un compuesto de Fórmula **(I)** o mezcla de tales
25 formas, que posee actividad inhibitoria de la cinasa ATM.

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

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

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

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

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

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

5 En una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, con un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos un pico específico de alrededor $2\text{-theta} = 11,6^\circ$.

En una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, con un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos dos picos
10 específicos de alrededor $2\text{-theta} = 3,9$ y $11,6^\circ$.

En una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, con un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con picos específicos de alrededor
15 $2\text{-theta} = 3,9, 7,7, 10,7, 11,6, 15,4, 16,9, 17,4, 18,4, 21,3$ y $22,2^\circ$.

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

En una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, con un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos un pico específico de $2\text{-theta} = 3,9^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

25 En una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, con un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos un pico específico de $2\text{-theta} = 11,6^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

En una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, con un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con al menos dos picos
30 específicos de $2\text{-theta} = 3,9$ $11,6^\circ$ más o menos $0,2^\circ$ 2-theta .

En una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, con un patrón de difracción de rayos X por método de polvo con picos específicos de 2-theta = 3,9, 7,7, 10,7, 11,6, 15,4, 16,9, 17,4, 18,4, 21,3 y 22,2° más o menos 0,2° 2-theta.

5 El análisis DSC de la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona muestra un endotermo de fusión con un inicio de 212,3°C y un pico de 214,1°C (Figura 2).

El experto en la técnica comprende que el valor o intervalo de valores observados en un Termograma DSC de un compuesto particular mostrará una variación entre los lotes de diferentes purezas. Por lo tanto, si bien para un compuesto el intervalo puede ser
10 pequeño, para otros, el intervalo puede ser bastante grande. En general, un error de medición de un ángulo de difracción en los eventos térmicos de DSC es aproximadamente más o menos 5°C y tal grado de error de medición debería tenerse en cuenta al momento de considerar los datos de DSC incluidos en la presente.

15 Por lo tanto, en una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un endotermo DSC con un inicio de fusión a alrededor de 212,3°C y un pico a alrededor de 214,1°C.

Por lo tanto, en una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de
20 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que tiene un endotermo DSC con un inicio de fusión a 212,3°C más o menos 5°C y un pico a 214,1°C más o menos 5°C.

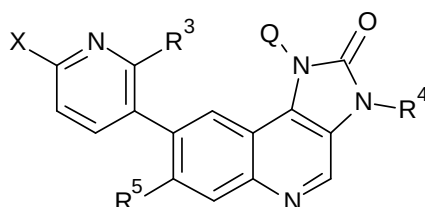
En una modalidad se proporciona una forma cristalina, la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona, que
25 tiene un endotermo DSC con un inicio de fusión a 212,3°C y un pico a 214,1°C.

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

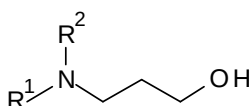
Cuando se afirma que una modalidad se refiere a una forma cristalina, el grado de
30 cristalinidad puede ser mayor de alrededor de 60%. En algunas modalidades, el grado de cristalinidad es mayor de alrededor de 80%. En algunas modalidades, el grado de cristalinidad es mayor de alrededor de 90%. En algunas modalidades, el grado de

cristalinidad es mayor de alrededor de 95%. En algunas modalidades, el grado de cristalinidad es mayor de alrededor de 98%.

Los compuestos de Fórmula **(I)** pueden por ejemplo prepararse mediante la reacción de un compuesto de Fórmula **(II)**:

**(II)**

O una sal de este, donde **Q**, **R³**, **R⁴** y **R⁵** son tal como se define en cualquiera de las modalidades de la presente y X es un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno o alternativamente un átomo de fluro) con un compuesto de fórmula **(III)**:

**(III)**

O una sal de este, donde **R¹** y **R²** son tal como se define en cualquiera de las modalidades de la presente. La reacción se realiza convenientemente en un solvente adecuado (por ejemplo, DMF, DMA o THF) y en la presencia de una base (por ejemplo hidruro de sodio) a una temperatura adecuada (por ejemplo una temperatura en el intervalo de alrededor de 20-50°C).

Los compuestos de Fórmula **(II)** y las sales de estos, son por lo tanto útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de Fórmula **(I)** y proporcionan otra modalidad.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(II)** o una sal de este, donde:

Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o **Q** es un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo u oxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo metilo;

R³ es hidrógeno o fluoro;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R^5 es hidrógeno o fluoro; y

X es un grupo saliente. En una modalidad, **X** es un átomo de halógeno o un grupo triflato. En una modalidad, **X** es un átomo de fluoro.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(II)** o una sal de este,
5 donde:

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

R^3 es hidrógeno o fluoro;

10 R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 es hidrógeno o fluoro; y

X es un grupo saliente. En una modalidad, **X** es un átomo de halógeno o un grupo triflato. En una modalidad, **X** es un átomo de fluoro.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(II)** o una sal de este,
15 donde:

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

R^3 es hidrógeno o fluoro;

R^4 es hidrógeno o metilo;

20 R^5 es hidrógeno o fluoro; y

X es un grupo saliente. En una modalidad, **X** es un átomo de halógeno o un grupo triflato. En una modalidad, **X** es un átomo de fluoro.

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

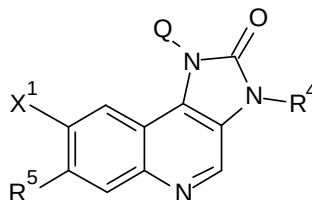
25 En una modalidad se proporciona 8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona, o una sal de este.

En cualquiera de las modalidades donde un compuesto de Fórmula **(II)** o una sal de este se menciona, se debe comprender que tales sales no necesitan ser sales farmacéuticamente aceptables. Una sal adecuada de un compuesto de Fórmula **(II)** es, por
30 ejemplo, una sal de adición ácida. Una sal de adición ácida de un compuesto de Fórmula **(II)** puede formarse poniendo el compuesto en contacto con un ácido inorgánico u orgánico adecuado en condiciones conocidas por el experto en la técnica. Una sal de

adición ácida puede, por ejemplo, formarse utilizando un ácido inorgánico que se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal de adición ácida también puede formarse utilizando un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido para-toluenosulfónico.

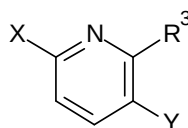
Por lo tanto, en una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (II) o una sal de este, donde la sal es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico o ácido para-toluenosulfónico.

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



(IV)

Donde **Q**, **R⁴** y **R⁵** son tal como se definen en cualquiera de las modalidades de la presente y **X¹** es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato o alternatively un átomo de bromo) con un compuesto de fórmula (V):



(V)

O una sal de este, donde **R³** y **X** son tal como se definen en cualquiera de las modalidades de la presente e **Y** es un ácido borónico, éster borónico o grupo de trifluoroborato de potasio (por ejemplo, ácido borónico, éster pinacol de ácido borónico o trifluoroborato de potasio). La reacción puede realizarse en condiciones estándar

conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de una fuente de paladio (por ejemplo tetrakis trifenilfosfina paladio o acetato de paladio(II)), opcionalmente un ligando de fosfina (por ejemplo Xantfos o S-fos) y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio o trietilamina).

5 Los compuestos de Fórmula (IV) son por lo tanto útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) y proporcionan otra modalidad.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (IV) o una sal de este, donde:

10 Q es un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o metoxi, o Q es un anillo de oxetanilo, tetrahidrofuranilo u oxanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un grupo metilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno o fluoro; y

15 X¹ es un grupo saliente. En una modalidad, X¹ es un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato. En una modalidad, X¹ es un átomo de bromo.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (IV) o una sal de este, donde:

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

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno o fluoro; y

25 X¹ es un grupo saliente. En una modalidad, X¹ es un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato. En una modalidad, X¹ es un átomo de bromo.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (IV) o una sal de este, donde:

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

30 R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno o fluoro; y

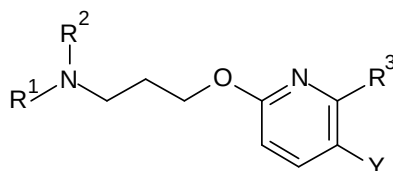
X^1 es un grupo saliente. En una modalidad, X^1 es un átomo de yodo, bromo o cloro o un grupo triflato. En una modalidad, X^1 es un átomo de bromo.

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

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

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante métodos similares a los que figuran en la sección de Ejemplos.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse mediante la reacción de
10 un compuesto de Fórmula (IV) tal como se describe anteriormente con un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

Donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definen en cualquiera de las modalidades de la
15 presente e Y es un ácido borónico, éster borónico o grupo de trifluoroborato de potasio (por ejemplo, ácido borónico, éster pinacol de ácido borónico o trifluoroborato de potasio). La reacción puede realizarse en condiciones estándar conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de una fuente de paladio (por ejemplo tetrakis
trifenilfosfina paladio o acetato de paladio(II)), opcionalmente un ligando de fosfina (por
20 ejemplo Xantfos o S-fos) y una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio o trietilamina).

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse mediante métodos similares a los que figuran en la sección de Ejemplos.

Como resultado de su actividad inhibitoria de la cinasa ATM, se espera que los
25 compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptable de estos sean útiles en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas al menos en parte por la cinasa ATM, incluyendo el cáncer.

Donde se menciona "cáncer", se incluye el cáncer no metastásico y también el cáncer metastásico, de forma tal que el tratamiento del cáncer implique tratar tanto los tumores primarios como también las metástasis de tumores.

"Actividad inhibitoria de la cinasa ATM" se refiere a la reducción de la actividad de la cinasa ATM como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en relación con la actividad de la cinasa ATM en ausencia de un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Tal reducción de la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este con la cinasa ATM o debido a la interacción del compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este con uno o más otros factores que a su vez afectan la actividad de la cinasa ATM. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede reducir la cinasa ATM uniéndose directamente a la cinasa ATM, causando (directa o indirectamente) otro factor para reducir la actividad de la cinasa ATM o reduciendo (directa o indirectamente) la cantidad de cinasa ATM presente en la célula o el organismo.

El término "terapia" pretende tener su significado normal de lidiar con una enfermedad para aliviar completa o parcialmente uno, algunos o todos sus síntomas o para corregir o compensar la patología subyacente. El término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse de forma correspondiente.

El término "profilaxis" pretende tener su significado normal e incluye la profilaxis primaria para evitar el desarrollo de la enfermedad y la profilaxis secundaria donde la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente se encuentra temporal o permanentemente protegido en contra de la exacerbación o empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

El término "tratamiento" se utiliza como sinónimo del término "terapia". De forma similar, el término "tratar" puede considerarse como "aplicar una terapia", donde la "terapia" es tal como se define en la presente.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en terapia.

En una modalidad se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento.

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

15 En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento de la enfermedad de Huntingdon.

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

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

En una modalidad se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad en la cual la inhibición de la cinasa ATM beneficie a un animal- de sangre caliente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, tal enfermedad es cáncer. En una modalidad, tal cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico. En una modalidad, tal cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. En una modalidad, tal cáncer es cáncer colorrectal.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula **(I)** tal como se describe en cualquiera de las modalidades de la presente que es eficaz para proporcionar una "terapia" en un sujeto o para "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz puede causar cualquiera de los cambios observables o medibles en un sujeto tal como se describe en la definición de "terapia", "tratamiento" y "profilaxis" anteriores. Por ejemplo, la cantidad eficaz puede reducir el número de células cancerígenas o tumorales, reducir el tamaño general del tumor; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en los órganos periféricos incluyendo, por ejemplo, el tejido blando o los huesos; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento de los tumores; aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; reducir la morbilidad y mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de dichos efectos. Una cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la cinasa ATM. Para la terapia del cáncer, la eficacia in vivo puede, por ejemplo, medirse evaluando la duración de la supervivencia, el tiempo de la evolución de la enfermedad (TTP), las velocidades de respuesta (RR), la

duración de la respuesta y/o la calidad de vida. Tal como reconocerán los expertos en la técnica, las cantidades eficaces pueden variar dependiendo de la vía de administración, el uso de excipientes y el co-uso con otros agentes. Por ejemplo, cuando se utiliza una terapia de combinación, la cantidad del compuesto de fórmula **(I)** o sal farmacéuticamente aceptable descritos en esta memoria descriptiva y la cantidad de los otros agentes farmacéuticamente activos son, cuando se las combina, conjuntamente eficaces para tratar un trastorno dirigido en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas se encuentran en una "cantidad terapéuticamente eficaz" si son, cuando se las combina, suficientes para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de ATM tal como se describió anteriormente. Típicamente, tales cantidades pueden ser determinadas por un experto en la técnica, por ejemplo, comenzando con el intervalo de dosificación descrito en la presente memoria descriptiva para el compuesto de fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un intervalo(s) de dosificación aprobado o publicado de otra manera de los otros compuesto(s) farmacéuticamente activos.

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

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

En cualquier modalidad donde el cáncer se mencione en sentido general, tal cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón microcítico y cáncer de

pulmón no microcítico. Tal cáncer también puede seleccionarse del grupo que consiste en cáncer colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de ovario, linfoma difuso de células B grandes, leucemia linfocítica crónica, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón.

5 En cualquier modalidad donde el cáncer se mencione en sentido general, pueden corresponder las siguientes modalidades:

En una modalidad, el cáncer es cáncer colorrectal.

En una modalidad, el cáncer es glioblastoma.

En una modalidad, el cáncer es cáncer gástrico.

10 En una modalidad, el cáncer es cáncer de esófago.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de ovario.

En una modalidad, el cáncer es cáncer endometrial.

En una modalidad, el cáncer es cáncer cervical.

En una modalidad, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes.

15 En una modalidad, el cáncer es leucemia linfocítica crónica.

En una modalidad, el cáncer es leucemia mieloide aguda.

En una modalidad, el cáncer es carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de mama. En una modalidad, el cáncer es cáncer de mama triple negativo.

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

En una modalidad, el cáncer es carcinoma hepatocelular.

En una modalidad, el cáncer es cáncer de pulmón. En una modalidad, el cáncer es cáncer de pulmón microcítico. En una modalidad, el cáncer es cáncer de pulmón no

25 microcítico.

En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico. En una modalidad, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis en el cerebro. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis

30 leptomeníngea.

La "metástasis leptomeníngea" ocurre cuando el cáncer se esparce a los meninges, las capas de tejido que cubren el cerebro y la médula espinal. La metástasis puede

esparcirse a los meninges a través de la sangre o puede viajar desde la metástasis del cerebro transportada por el fluido cerebroespinal (CSF) que fluye a través de los meninges. En una modalidad el cáncer es cáncer no metastásico. El tratamiento en contra -del cáncer descrito en la presente memoria descriptiva puede ser útil como terapia única o puede
5 implicar además de la administración del compuesto de Fórmula (I), cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia, o una combinaciones de dichas terapias adicionales. Dicha cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia pueden administrarse de forma simultánea, secuencial o separada del tratamiento con el compuesto de Fórmula (I).

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

- 10 i. Terapia de radiación externa mediante radiación electromagnética y terapia de radiación intraoperatoria mediante radiación electromagnética;
- ii. Terapia de radiación interna o braquiterapia; incluyendo la terapia de radiación intersticial o terapia de radiación intraluminal; o
- iii. Terapia de radiación sistémica, incluyendo de modo no taxativo yodo 131 y
15 estroncio 89.

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

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento de cáncer, donde el
25 compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con radioterapia. En una modalidad, el cáncer es glioblastoma. En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico. En una modalidad, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis en el cerebro. En una modalidad, la
30 metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y radioterapia, para uso en el tratamiento simultáneo,

separado o secuencial del cáncer. En una modalidad, el cáncer se selecciona de glioblastoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer cervical y
5 cáncer endometrial. En una modalidad, el cáncer es glioblastoma. En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico. En una modalidad, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis en el cerebro. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

10 En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra de forma simultánea, separada o secuencial con radioterapia. En una modalidad, el cáncer se selecciona de glioblastoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico
15 o cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer cervical y cáncer endometrial. En una modalidad, el cáncer es glioblastoma. En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico. En una modalidad, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis en el cerebro. En una modalidad, la
20 metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de
25 este y radioterapia, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la radioterapia son conjuntamente eficaces en la producción de un efecto contra el cáncer. En una modalidad, el cáncer se selecciona de glioblastoma, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), carcinoma de
30 células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer cervical y cáncer endometrial. En una modalidad, el cáncer es glioblastoma. En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico. En una modalidad, el cáncer metastásico comprende metástasis del

sistema nervioso central. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis en el cerebro. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y administrar radioterapia de forma simultánea, separada o secuencial, donde el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la radioterapia son conjuntamente eficaces en la producción de un efecto contra el cáncer. En una modalidad, el cáncer es glioblastoma. En una modalidad, el cáncer es cáncer metastásico. En una modalidad, el cáncer metastásico comprende metástasis del sistema nervioso central. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis en el cerebro. En una modalidad, la metástasis del sistema nervioso central comprende metástasis leptomeníngea.

En una modalidad, la radioterapia se selecciona del grupo que consiste en una o más de las categorías de radioterapia que figuran en los puntos (i) - (iii) anteriores.

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

- i. Agentes antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tales como agentes alquilantes del ADN (por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostazas de nitrógeno tales como ifosfamida, bendamustina, melfalán, clorambucil, busulfán, temozolamida y nitrosoureas tal como carmustina); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, pirarubicina, daunomicina, valrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, amrubicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la polocinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y camptotecina); inhibidores de

mecanismos de reparación de ADN tales como cinasa CHK; inhibidores de proteína cinasa dependientes de ADN; inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (inhibidores de PARP, incluyendo olaparib); e inhibidores de Hsp90 tales como tanespimicina y retaspimicina, inhibidores de cinasa ATR (tal como AZD6738); e inhibidores de cinasa WEE1 (tal como AZD1775/MK-1775);

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

iii. Los enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo enfoques *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos; enfoques para disminuir la anergia de células T o la función regulatoria de células T-; enfoques que mejoran la respuesta de las células T ante tumores, tales como anticuerpos de bloqueo a CTLA4 (por ejemplo ipilimumab y tremelimumab), B7H1, PD-1 (por ejemplo BMS-936558 o AMP-514), PD-L1 (por ejemplo MEDI4736) y anticuerpos antagonistas a CD137; enfoques que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina; enfoques que utilizan líneas celulares -tumorales transfectadas con citocina; enfoques que utilizan anticuerpos a antígenos asociados con tumores, y anticuerpos que agotan tipos de células diana (por ejemplo, anticuerpos anti-CD20 no conjugados tales como Rituximab, anticuerpos anti-CD20 radiomarcados Bexxar y Zevalin, y anticuerpo anti-CD54 Campat); enfoques que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos; enfoques que potencian la función de las células asesinas naturales; y enfoques que utilizan conjugados de

toxinas y anticuerpos (por ejemplo anticuerpo anti-CD33 Milotarg); inmunotoxinas tales como moxetumumab pasudotox; agonistas del receptor 7 de tipo peaje o receptor 9 de tipo peaje;

iv. Potenciadores de la eficacia, tales como leucovorina.

5 Por lo tanto, en una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para uso en el tratamiento del cáncer. En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
10 se administra en combinación con una sustancia antitumoral adicional. En una modalidad hay una sustancia antitumoral adicional. En una modalidad hay dos sustancias antitumorales adicionales. En una modalidad hay tres o más sustancias antitumorales adicionales.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de este, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para uso en el tratamiento simultáneo, separado o secuencial del cáncer. En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra de forma simultánea, separada o
20 secuencial con una sustancia antitumoral adicional.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de la Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos una sustancia antitumoral adicional, donde las cantidades del compuesto
25 de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la sustancia antitumoral adicional son conjuntamente eficaces en la producción de un efecto contra el cáncer.

En una modalidad, se proporciona un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de
30 este y administrar de forma simultánea, separada o secuencial al menos una sustancia antitumoral adicional a dicho animal de sangre caliente, donde las cantidades del compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este y la sustancia

antitumoral adicional son conjuntamente eficaces en la producción de un efecto contra el cáncer.

En una modalidad, la sustancia antitumoral adicional se selecciona del grupo que consiste en una o más de las categorías de sustancias antitumorales adicionales que figuran en los puntos (i) - (iv) anteriores.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico para uso en el tratamiento del cáncer. En una modalidad se proporciona un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con al menos un agente antineoplásico. En una modalidad, el agente antineoplásico se selecciona de la lista de agentes antineoplásicos del punto (i) anterior.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un agente antineoplásico, para uso en el tratamiento simultáneo, separado o secuencial del cáncer. En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra de forma simultánea, separada o secuencial con al menos un agente antineoplásico. En una modalidad, el agente antineoplásico se selecciona de la lista de agentes antineoplásicos del punto (i) anterior.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos una sustancia antitumoral adicional que se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarrubicina, doxorubicina, pirarubicina, irinotecán, topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicin, olaparib, MEDI4736, AZD1775 y AZD6738, para uso en el tratamiento del cáncer.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos una sustancia antitumoral adicional que se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, doxorubicina, pirarubicina, irinotecán, topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina,

bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicin, olaparib, AZD1775 y AZD6738, para uso en el tratamiento del cáncer.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso en el tratamiento del cáncer, donde el
5 compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con al menos una sustancia antitumoral adicional que se selecciona del grupo que consiste en cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, valrubicina, idarrubicina, doxorubicina, pirarrubicina, irinotecán, topotecán, amrubicina, epirubicina, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán,
10 bleomicin, olaparib, MEDI4736, AZD1775 y AZD6738.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos una sustancia antitumoral adicional que se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán,
15 bleomicin y olaparib, para uso en el tratamiento del cáncer.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con al menos una sustancia antitumoral adicional que se selecciona del grupo
20 que consiste en doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán, bleomicin y olaparib.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos una sustancia antitumoral adicional que se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido,
25 mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán y bleomicin, para uso en el tratamiento del cáncer.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en
30 combinación con al menos una sustancia antitumoral adicional que se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, irinotecán, topotecán, etopósido, mitomicina, bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, melfalán y bleomicin.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con al menos una sustancia antitumoral adicional que se selecciona del grupo que consiste en doxorubicina, pirarrubicina, amrubicina y epirubicina. En una modalidad, el cáncer es leucemia mieloide aguda. En una modalidad, el cáncer es cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo). En una modalidad, el cáncer es carcinoma hepatocelular.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, e irinotecán, para uso en el tratamiento del cáncer. En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con irinotecán. En una modalidad, el cáncer es cáncer colorrectal.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y FOLFIRI, para uso en el tratamiento del cáncer. En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con FOLFIRI. En una modalidad, el cáncer es cáncer colorrectal.

FOLFIRI es un régimen de dosificación que implica una combinación de leucovorina, 5-fluorouracil e irinotecán.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con olaparib. En una modalidad, el cáncer es cáncer gástrico.

En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con topotecán. En una modalidad, el cáncer es cáncer de pulmón microcítico. En una modalidad se proporciona un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el

compuesto de Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con inmunoterapia. En una modalidad, la inmunoterapia es uno o más de los agentes que figuran en el punto (iii) anterior. En una modalidad, la inmunoterapia es un anticuerpo anti-PD-L1 (por ejemplo MEDI4736).

5 En una modalidad se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula **(I)** y al menos una sustancia antitumoral adicional. En una modalidad, la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad la sustancia antitumoral es un agente antineoplásico.

10 En una modalidad se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula **(I)** y al menos una sustancia antitumoral adicional, para uso en el tratamiento del cáncer. En una modalidad, la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad la sustancia antitumoral es un agente antineoplásico.

15 De acuerdo con una modalidad adicional se proporciona un kit que comprende:

a) Un compuesto de fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una primera forma de dosificación unitaria;

b) Una sustancia antitumoral adicional en una forma de dosificación unitaria adicional;

20 c) Un recipiente para contener dichas primeras y adicionales formas de dosificación; y opcionalmente

d) Instrucciones de uso. En una modalidad la sustancia antitumoral comprende un agente antineoplásico.

25 En cualquier modalidad donde se mencione un agente antineoplásico, el agente antineoplásico es uno o más de los agentes que figuran en el punto (i) anterior.

Los compuestos de Fórmula **(I)** y sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden administrarse como composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables.

30 Por lo tanto, en una modalidad se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

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

En una modalidad se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

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

El compuesto de Fórmula **(I)** se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 2,5-5000 mg/m² de superficie corporal del animal, o aproximadamente 0,05-100 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria tal como un comprimido o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo, 0,1-250 mg de ingrediente activo. La dosis

diaria necesariamente variará dependiendo del hospedador tratado, la vía particular de administración, las terapias que se estén coadministrando y la gravedad de la enfermedad tratada. Por consiguiente, el profesional que esté tratando a cualquier paciente en particular puede determinar la dosificación óptima.

5

EJEMPLOS

Las distintas modalidades se ilustran en los siguientes Ejemplos. La invención no debe interpretarse como limitada a los Ejemplos. Durante la preparación de los Ejemplos,
10 generalmente:

- i. Las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de alrededor de 17°C a 30°C y en condiciones atmosféricas a menos que se indique lo contrario;
- ii. Las evaporaciones se realizaron mediante evaporación giratoria o utilizando
15 equipos Genevac al vacío y los procesos- se realizaron después de la eliminación de los sólidos residuales mediante filtración;
- iii. Las purificaciones por cromatografía ultrarrápida se realizaron en un Armen Glider Flash: Spot II Ultimate automático (Armen Instrument, Saint-Ave, Francia) o en Presearch Combiflash Companions automáticos usando cartuchos de sílice Si60 de fase normal Merck (granulometría: 15-40 o 40-63µm) obtenidos de Merck,
20 Darmstad, Alemania, cartuchos de sílice Silicycle o cartuchos de sílice Graceresolv;
- iv. La cromatografía preparativa se realizó en un instrumento Waters (600/2700 o 2525) adaptado con un espectrómetro de masa ZMD o ZQ ESCi y una columna de fase inversa Waters X-Terra o Waters X-Bridge o Waters SunFire (C-18, 5
25 micrones de sílice, 19mm o 50mm diámetro, 100mm longitud, velocidad de flujo de 40mL / minuto) usando mezclas polares de agua en disminución (con 1% amoníaco) y acetonitrilo o mezclas polares de agua en disminución (con 0,1% ácido fórmico) y acetonitrilo como eluyentes. Los Ejemplos 2, 6-8, 13, 16, 18, 19-22, 27, 29, 34, 39, 59, 60, 70 y 71 se aislaron directamente a partir de soluciones de HPLC
30 preparativa con ácido fórmico. Por lo tanto, el material aislado comprende una determinada cantidad de ácido fórmico;

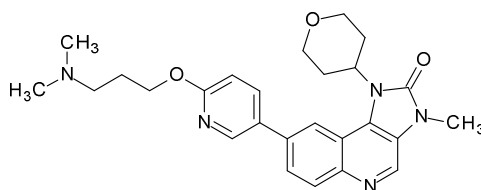
- v. Los rendimientos, en el caso de que haya, no necesariamente son el máximo obtenible;
- vi. Las estructuras de los productos finales de Fórmula (I) se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR), con los valores de cambio químico de NMR medidos en la escala delta. Los espectros de la resonancia magnética protónica se determinaron utilizando un instrumento Bruker Advance 700 (700MHz), Bruker Avance 500 (500 MHz), Bruker 400 (400 MHz) o Bruker 300 (300 MHz); ¹⁹F NMR se determinaron a 282 MHz o 376 MHz; ¹³C NMR se determinaron a 75 MHz o 100 MHz; las mediciones se tomaron a alrededor de 20 - 30°C a menos que se especifique lo contrario; se utilizaron las siguientes abreviaturas: s = singlete; d = doblete; t = triplete; q = cuartete; p = pentete/quintete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; ddd = doblete de doblete de doblete; dt = doblete de tripletes; td = triplete de dobletes; qd = cuartete de dobletes; bs = señal amplia;
- vii. Los productos finales de Fórmula (I) también se caracterizaron por espectroscopía de masa luego de cromatografía líquida (LCMS); la LCMS se realizó usando un Waters Alliance HT (2790 & 2795) adaptado con un espectrómetro de masa Waters ZQ ESCi o ZMD ESCi y una columna X Bridge 5µm C-18 (2,1 x 50mm) a una velocidad de flujo de 2,4mL/min, usando un sistema de solvente de 95% A + 5% C a 95% B + 5% C durante 4 minutos, donde A = agua, B = metanol, C = 1:1 metanol:agua (con 0,2% carbonato de amonio); u usando un Shimadzu UFLC o UHPLC acoplado con un detector DAD, detector ELSD y espectrómetro de masa 2020 EV (o equivalente) adaptado con una columna Phenomenex Gemini-NX C18 3,0x50mm, 3,0µm o equivalente (condiciones básicas) o una columna Shim pack XR – ODS 3,0 x 50mm, 2,2µm o columna Waters BEH C18 2,1 x 50mm, 1,7µm o equivalente usando un sistema de solvente de 95% D + 5% E a 95% E + 5% D durante 4 minutos, donde D = agua (con 0,05% TFA), E = Acetonitrilo (con 0,05% TFA) (condiciones ácidas) o un sistema de solvente de 90% F + 10% G a 95% G + 5% F durante 4 minutos, donde F = agua (con 6,5 mM de carbonato de amonio hidrogenado o ajustado a pH10 mediante la adición de amoníaco), G = Acetonitrilo (condiciones básicas);

- viii. En general, los intermedios no se caracterizaron plenamente y la pureza se evaluó mediante análisis cromatográfico de capa fina, espectral de masa, HPLC y/o NMR.
- ix. Los espectros de difracción de rayos X por método de polvo se determinaron (usando un Instrumento Analítico Bruker D4) colocando una muestra del material cristalino en un soporte de obleas de cristales simples de silicio (SSC) Bruker y esparciendo la muestra en una capa fina con la asistencia de un portaobjetos de microscopio. La muestra se agitó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas de contabilidad) y se irradió con rayos X generados mediante un tubo de enfoque de cobre largo-fino operado a 40kV y 40mA con una longitud de onda de 1,5418 angstroms. La fuente de rayos X colimados se pasó a través de un set de corte de divergencia variable automático a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de un corte antidispersión de 5,89 mm y un corte detector de 9,55mm. La muestra se expuso durante 0,03 segundos por incremento 0,00570° 2-theta (modo de barrido continuo) durante el intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en modo theta-theta. El tiempo de ejecución fue de 3 minutos y 36 segundos. El instrumento se equipó con un detector sensible a la posición (Lynxeye). El control y captura de datos se realizó mediante una Estación de Trabajo Dell Optiplex 686 NT 4.0 operando con software Diffrac+;
- x. La calorimetría de barrido diferencial se realizó en un TA Instruments Q1000 DSC. Típicamente, menos de 5mg de material contenido en una olla de aluminio estándar adaptada con una tapa se calentó por encima del intervalo de temperatura de 25°C a 300°C a una velocidad de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se utilizó un gas de purga utilizando nitrógeno a una velocidad de flujo de 50mL por minuto.
- xi. Se utilizaron las siguientes abreviaciones: h = hora(s); t.a. = temperatura ambiente (~17-30°C); conc. = concentrado; FCC = cromatografía de columna ultrarrápida usando sílice; DCM = diclorometano; DIPEA = diisopropiletilamina; DMA = *N,N*-dimetilacetamida; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; Et₂O = dietileter; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; K₂CO₃ = carbonato de potasio; MeOH = metanol; MeCN = acetonitrilo; MTBE = Metiltertbutileter; MgSO₄ = sulfato de magnesio anhidro; Na₂SO₄ = sulfato de sodio anhidro; THF = tetrahidrofurano; sat. = solución acuosa saturada; y

xii. los nombres IUPAC fueron generados utilizando 'SmiToSd', un programa patentado construido en torno al kit de herramientas OpenEye Lexichem (<http://www.eyesopen.com/lexichem-tk>), o Canvas, otro programa patentado diferente. Se utilizó 'SmiToSd' para nombrar los Ejemplos 1 a 22 y 25 a 42 y Canvas para nombrar los ejemplos 23, 24 y 43 a 71. 'SmiToSd' no reconoció automáticamente la estereoquímica de los 3 grupos ciclobut-1-ilo sustituidos presentes en algunos de los Ejemplos, por lo que los nombres de estos Ejemplos fueron editados manualmente para incluir la estereoquímica correcta de ciclobutilo. Además, tal como se menciona en la introducción, los compuestos comprenden un núcleo de imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona. Sin embargo, en determinados ejemplos, el nombre IUPAC describe el núcleo como una imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona. Los núcleos imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona e imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona son de cualquier forma iguales, y su convención de nombre es apenas diferente debido a los grupos periféricos.

Ejemplo 1

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



Se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) (21,14g, 528,56mmol) por porciones a 3-(dimetilamino)propan-1-ol (27,3g, 264,27mmol) en DMF (500mL) a 10°C durante un período de 20 minutos en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 hora. 8-(6-Fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (50,0g, 132,14mmol) se agregó por porciones a la mezcla de reacción a 10°C durante un período de 20 minutos en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (300 mL) y se secó al vacío. El sólido seco se trituyó con EtOAc (2 L) y se filtró.

El producto bruto se purificó mediante cristalización a partir de MeCN para proporcionar el producto deseado (50,0 g, 82%) como un sólido blanco. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,90-2,04 (4H, m), 2,29 (6H, s), 2,49 (2H, t), 2,93-3,07 (2H, m), 3,56-3,67 (5H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 4,43 (2H, t), 5,10 (1H, t), 6,89 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,71 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 462,3.

El material del título (49,5g, 107,25mmol) se suspendió en MeCN (300mL) para proporcionar una solución espesa de agitación libre. Esta solución se dejó agitar a t.a. durante la noche proporcionando una solución más fina. El material se filtró, se lavó con MeCN (200 mL) frío (0°C) y se secó al vacío durante la noche a 30°C para proporcionar el material del título en la forma cristalina A (48g, 97%) como un sólido blanco. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,81 - 1,99 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,73 (2H, qd), 3,51 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,07 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,14 (1H, ddd), 6,94 - 7,01 (1H, m), 7,95 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,18 (1H, dd), 8,43 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,89 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 462,6.

El filtrado de suspensión y los lavados se combinaron y evaporaron para recuperar material del título adicional (580mg, 1,172%) como un sólido de color crema pálido. Se determinó que el material obtenido mediante el procedimiento anterior es la forma cristalina A y se analizó mediante XRPD para proporcionar un difractograma de rayos X con los siguientes picos característicos.

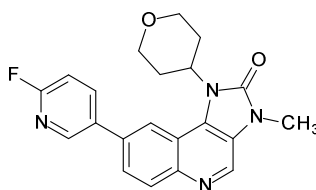
Tabla 1: Picos característicos de difracción de rayos X por método de polvo de la Forma A de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona

Ángulo 2-Theta (2 θ)	Intensidad (%)
3,9	100
11,6	78
21,3	32

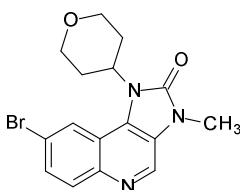
Ángulo 2-Theta (2θ)	Intensidad (%)
22,2	28
10,7	25
7,7	21
15,4	20
16,9	18
17,4	15
18,4	14

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

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



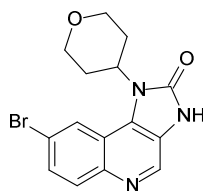
Se agregó tetracloruro disodio monopaladio(IV) (0,975g, 3,31mmol) a 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (60,0g, 165,64mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (25,7g, 1-82,21mmol), K₂CO₃ (68,7g, 496,93mmol) y ácido 3-(di-*terc*-butilfosfino)propano-1-sulfónico (0,445g, 1,66mmol) en 1,4-dioxano (400mL) y agua (100mL) a t.a. al aire. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (200 mL) y se secó al vacío. El sólido resultante se disolvió con DCM (18L) y la mezcla se filtró a través de Celite para eliminar los residuos de Paladio. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el material deseado (60,0g, 96%) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,85-2,01 (2H, m), 2,86-3,02 (2H, m), 3,57-3,68 (5H, m), 4,16-4,31 (2H, m), 5,11 (1H, t), 6,98-7,19 (1H, m), 7,83 (1H, dd), 8,16 (1H, td), 8,30 (1H, dd), 8,50 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,77 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 379,2.

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

Se agregó una solución de hidróxido de sodio (10,34g, 258,48mmol) en agua (900mL) a una mezcla agitada de 8-bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (60,0g, 172,32mmol), yodometano (48,9g, 344,63mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (5,55g, 17,23mmol) en DCM (1500mL) a t.a. al aire. La mezcla resultante se agitó durante 16 h y luego se eliminó el DCM a presión reducida. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (200 mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (58,0g, 93%) como un sólido pardo, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,81-1,98 (2H, m), 2,82-3,00 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,63 (2H, td), 4,05-4,35 (2H, m), 4,93 (1H, t), 7,69 (1H, dd), 8,03 (1H, d), 8,36 (1H, s), 8,71 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 364.

En una escala mayor, 8-bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (1300 g, 3,73 mol) se cargó al recipiente junto con bromuro de tetrabutilamonio (130 g, 0,40 mol) y 2-MeTHF (20,8 L). Se agregó luego una solución de NaOH (240 g, 6,00 mol) en agua (20,8 L) durante 5 minutos con un exotermo observado de 18-24°C. La mezcla bifásica se calentó hasta 42-48°C antes de la adición de yoduro de metilo (465 mL, 7,47 mol) como solución en 2-MeTHF (930 mL). La reacción se agitó a 45°C durante 17 h, momento en el cual el análisis HPLC mostró 2,9% de material de partida y 97,1% de producto. La mezcla de reacción se combinó con la de los otros lotes de gran escala para concentración al vacío. La suspensión acuosa resultante luego se regresó al recipiente y se suspendió durante 1 h con el material producto obtenido de los lotes de desarrollo combinados a este momento. Luego el producto se aisló mediante filtración, se lavó con agua (2 x 12 L) antes de secarse en horno al vacío a 40°C. En total se aislaron 3479 g de 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona. Los datos analíticos fueron coherentes con los obtenidos en los lotes anteriores.

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

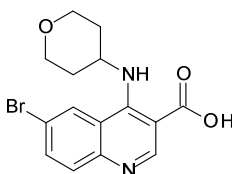


Se agregó trietilamina (143mL, 1025,07mmol) a ácido de 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxílico (120g, 341,69mmol) en DMF (600mL) a t.a. al aire. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y luego se agregó fosforazidato de difenilo (113g, 410,03mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a t.a. y luego a 60°C durante 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (250 mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (120g, 101%) como un sólido pardo, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,72-1,95 (2H, m), 2,59-2,80 (2H, m), 3,58 (2H, td), 3,98-4,11 (2H, m), 4,75-5,04 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,71 (1H, s), 11,71 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 348.

En una escala mayor se agregó ácido 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxílico (2011 g, (2005 g activo), 5,71 mol) al recipiente con DMF (18,2 L). Se agregó trietilamina (4,7 L, 33,72 mol) con un endotermo observado de 21-18°C. Se agregó fosforazidato de difenilo (1600 mL, 7,42 mol) durante 10 minutos con un exotermo observado de 21°C to 23°C durante la adición. El exotermo continuó y el lote llegó a 55°C luego de 1 h (la cubierta se mantuvo a 30°C) con evolución de gas. La reacción inicialmente se transformó en solución con un precipitado y luego se formó tras ~30 minutos. Una vez que se estabilizó la temperatura, se analizó el lote mediante HPLC que mostró el consumo del material de partida y 99% de producto. El lote se calentó a 60°C por hora y la HPLC nuevamente indicó el consumo del material de partida y 98% de producto. El lote se concentró al vacío a un volumen mínimo (~3 volúmenes) y el residuo se agregó a agua (17 L) que se enjuagó con una porción adicional de agua (10 L). La mezcla se suspendió durante 1 h y se filtró, y se lavó con agua (2x 17 L). El sólido luego se regresó al recipiente y se suspendió en una solución saturada de NaHCO_3 (10 L) y MeOH (495 mL) durante 1 h. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2x 3,5 L) y luego se secó en

horno al vacío a 40°C durante 116 h para obtener 2023g del material deseado. Los datos analíticos fueron coherentes con los obtenidos en los lotes anteriores.

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

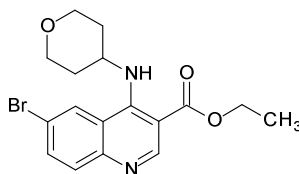


5

Se agregó una solución de hidróxido de sodio (79g, 1977,60mmol) en agua (1500mL) a una mezcla agitada de etil 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxilato (150g, 395,52mmol) en MeOH (1500mL) a t.a. al aire. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 h y luego se eliminó el solvente a presión reducida. La reacción resultante se
10 ajusto hasta pH=3 con 2M de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (500 mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (120g, 86%) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,75-1,82 (2H, m), 2,05-2,09 (2H, m), 3,85-3,94 (5H, m), 7,95 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,65 (1H, s), 9,01 (1H, s). *Espectro de*
15 *masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 351,1.

En una escala mayor, se cargó etil 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxilato (1925 g, 5,08 mol) al recipiente con EtOH (12,5 L). Luego se agregó 2M NaOH (12,5 L, 25,03 mol) con un exotermo de 22-35°C durante la adición de 20 minutos. El lote se
20 calentó hasta 70-80°C durante 17 h, momento en el cual la HPLC indicó 98,3% de producto y <1% de material de partida. El lote se concentró al vacío para eliminar EtOH y se regresó al recipiente. Luego se agregó una solución de 2M HCl (13 L) hasta obtener pH 5-6 manteniendo una temperatura del lote por debajo de los 50°C. Se observó un exotermo de 20-32°C durante la adición de 40 minutos. Se formó un precipitado que se suspendió a
25 20-25°C durante 1,5 hs antes de la filtración, y se lavó con agua hasta pH neutro (3x 7 L). El sólido recogido se secó al vacío a 70°C para proporcionar 1794g del material deseado. Los datos analíticos fueron coherentes con los obtenidos en los lotes anteriores.

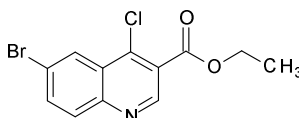
Intermedio A5: Etil 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxilato



Se agregó DIPEA (139mL, 794,75mmol) a etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato (100g, 317,90mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (35,4g, 349,69mmol) en DMA (1000mL) a t.a. al aire. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 16 h y luego se eliminó el solvente a presión reducida. La mezcla se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el material deseado (150g, 124%) como un sólido pardo, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,36 (3H, t), 1,58-1,75 (2H, m), 1,90-2,02 (2H, m), 3,40 (2H, t), 3,81-3,98 (2H, m), 3,98-4,19 (1H, m), 4,37 (2H, q), 7,82 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,56 (1H, s), 8,86 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES-)[M-H] $^-$ = 378, 380.

En una escala mayor, se cargó etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato (2196 g, (1976 g activo), 6,28 mol) al recipiente con DMA (16 L). Se agregó tetrahidro-2H-piran-4-amina (1224 g, 12,10 mol) durante 10 minutos con un exotermo observado de 21-27°C. Se agregó DIPEA (3,5 L, 20,09 mol) sin exotermo observado. La mezcla se calentó hasta 75-85°C y la solución resultante se agitó durante 18,5 h a 80°C. La HPLC indicó el consumo del material de partida y 99,2% de producto. La reacción se enfrió hasta 50°C y luego se vertió en agua (50 L). La suspensión resultante se agitó durante 2 h a t.a. y los sólidos se aislaron mediante filtración y se lavaron con agua (8L, luego 2 x 4L). El sólido se secó al vacío a 40°C durante 55 h para proporcionar 2307 g del material deseado. Los datos analíticos fueron coherentes con los obtenidos en los lotes anteriores.

Intermedio A6: Etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato

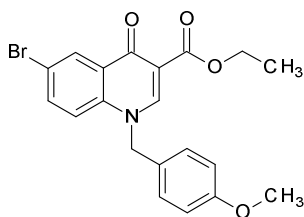


Se agregó DMF (0,119mL, 1,54mmol) a etil 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolina-3-carboxilato (160g, 384,37mmol) en cloruro de tionilo (800 mL) a t.a. al aire. La mezcla resultante se agitó a 75°C durante 16 h y luego se eliminó el solvente a

presión reducida. La mezcla resultante se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno y luego se agregó n-hexano (500 mL). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con n-hexano (200 mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (100g, 83%) como un sólido pardo. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,47 (3H, t), 4,51 (2H, q), 7,95 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,60 (1H, d), 9,24 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 314, 316.

En una escala mayor, se cargó etil 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolina-3-carboxilato (5765 g, 13,85 mol) al recipiente con cloruro de tionilo (28,8 L). Se observó un exotermo de 20-26°C. Se agregó DMF (4,4 mL) sin exotermo observado y el lote se calentó hasta 75°C y se agitó durante 17 h. La HPLC mostró que permanecía un 1,3% de material de partida y 98,0% de producto. La reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (25 L). El sólido resultante luego se suspendió en heptano (18,5L) durante 2,5 h, se filtró y se lavó con heptano (3 x 4 L). El sólido se secó al vacío a 35°C para proporcionar 4077 g del material deseado (rendimiento bruto de 93%) que contiene ~5% de etil 6-bromo-1-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxoquinolina-3-carboxilato además de ~4% del producto de hidrólisis mediante HPLC (90% puro). El material bruto (4077 g) se regresó al recipiente y se volvió a procesar con cloruro de tionilo (14,5 L) y DMF (2,2 mL). La mezcla se calentó hasta 75°C durante 40 h. El cloruro de tionilo se eliminó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (10 L). El residuo se suspendió en heptano (18 L) durante ~16 h a 20°C. El sólido se recogió por filtración, y una porción se filtró en nitrógeno y se lavó con heptano (3L) para proporcionar 2196 g de material deseado (90% ensayo NMR, 99% por HPLC). El resto del lote se filtró al aire y se lavó con heptano (3L) para proporcionar 1905 g del material deseado (88% ensayo NMR, 99% por HPLC). Los sólidos amarillos se combinaron para un procesamiento adicional (4101 g, 3653 g activo, 83% rendimiento, 99% por HPLC).

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

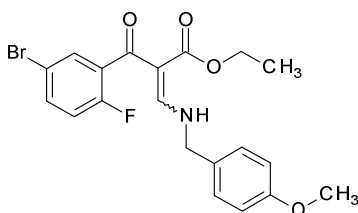


Se agregó DBU (102mL, 679,62mmol) gota a gota a etil 2-(5-bromo-2-fluorobenzoil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato (296,5g, 679,62mmol), en acetona (1,2 L) a t.a. durante un período de 2 minutos. La solución resultante se agitó durante 16 h y luego se
 5 eliminó el sólido mediante filtración y se lavó con MTBE para proporcionar el material deseado (180g, 64%) como sólido amarillo claro. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,30 (3H ,t), 3,71 (3H, s), 4,25 (2H ,q), 5,60 (2H, s), 6,90-6,95 (2H, m), 7,12-7,25 (2H, m), 7,67 (1H, d), 7,80-7,90 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,92 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 418.

10

En una escala mayor se cargó etil 2-(5-bromo-2-fluorobenzoil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato (8434 g, (7730 g activo asumido), 17,71 mol) al recipiente con acetona (23,2 L) a 15°C. Se agregó DBU (2,8 L, 18,72 mol) durante 25 minutos con un exotermo observado de 18-23°C durante la adición. Se formó un
 15 precipitado luego de ~25 minutos y el lote continuó al exotermo llegando a un máximo de 37°C luego de 1 h. La reacción se agitó a 20°C durante 16,5 h, momento en el cual la HPLC indicó el consumo del material de partida y 96,5% de producto. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con TBME (4x 3,4L). El sólido luego se secó al vacío a 40°C para proporcionar 6033 g del material deseado como un sólido blanco
 20 (81,6% de rendimiento en los 3 pasos, 99,8% de pureza por HPLC). Los datos analíticos fueron coherentes con los obtenidos en los lotes anteriores.

Intermedio A8: Etil 2-(5-bromo-2-fluorobenzoil)-3-[(4-metoxifenil)metilamino]prop-2-enoato

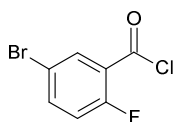


25

Se agregó (E)-Etil 3-(dimetilamino)acrilato (98g, 685,00mmol) por porción a cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzoil (163g, 685mmol) y DIPEA (120mL, 685,00mmol) en tolueno (800mL) a 10°C durante un período de 10 minutos. La solución resultante se agitó a 70°C durante 16 h y luego se dejó enfriar. Se agregó (4-Metoxifenil)metanamina (94g, 685mmol) a la mezcla durante un período de 20 minutos a t.a. La solución resultante se agitó durante 3 horas, luego se diluyó la mezcla de reacción con DCM (4L) y se lavó con agua (3 x 1L). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para proporcionar el material deseado (300g, 100%) como un aceite pardo, que se utilizó inmediatamente en la reacción consiguiente sin purificación adicional. *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 436.*

En una escala mayor, se cargó cloruro de 5-bromo-2-fluorobenzoil (4318 g, 4205 g active, 17,71 mol) al recipiente como una solución en tolueno (7,5 L). Se agregó DIPEA (3150 mL, 18,08 mol) sin exotermo observado. Se agregó etil-3-(dimetilamino)acrilato (2532 g, 17,71 mol) por porciones durante 30 minutos manteniendo una temperatura del lote <40°C. Se observó un exotermo de 21-24°C durante la adición de 30 minutos con un aumento lento adicional hasta 38°C durante 1 h. La reacción se agitó a 20-30°C durante 16,5 h. Se agregó 4-Metoxibenzilamina (2439 g, 17,78 mol) por porciones durante 30 minutos manteniendo una temperatura del lote <40°C. Se observó un exotermo de 25-30°C durante la adición y el enfriamiento se proporcionó mediante una temperatura menor de la cubierta de 15°C. La reacción se agitó durante 4 h a 20-30°C luego de lo cual la HPLC indicó 93,2 % del material deseado. El lote se dividió para el procesamiento y cada mitad de la mezcla se diluyó con DCM (28,6L) y se lavó con agua (3 x 7,8 L). Los productos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ (~550 g) y se filtraron, y se lavaron con DCM (4 L). Los productos orgánicos combinados luego se concentraron para proporcionar 8444 g del material deseado como un aceite (8434 g, 106% de rendimiento, 94,7% de pureza por HPLC). Los datos analíticos fueron coherentes con los obtenidos en los lotes anteriores.

Intermedio A9: Cloruro de 5-Bromo-2-fluorobenzoil



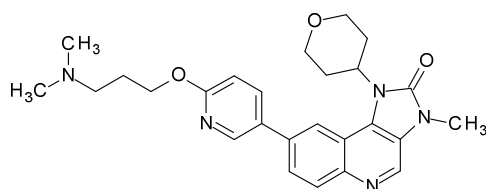
Se agregó cloruro de tionilo (75,0 mL, 1027,36mmol) gota a gota a ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (150g, 684,91mmol) en tolueno (1,2 L) y DMF (12 mL) a ta. durante un período de 1 h. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 16 horas, luego la mezcla se dejó enfriar y se concentró al vacío para proporcionar el material deseado (160g, 98%)
 5 como un aceite amarillo claro, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,26 – 7,31 (1H, m), 7,83 (1H, dd), 8,02 (1H, d).

En una escala mayor, se cargó ácido 3-bromo-6-fluorobenzoico (3888 g, 17,75 mol) al recipiente a 20°C seguido de tolueno (29,2 L). Se agregó cloruro de tionilo (1950 ml, 26,88
 10 mol), seguido de DMF (310 mL) sin observarse exotermo. La mezcla se calentó hasta 65-75°C (solución obtenida por encima de ~45°C) sin observarse exotermo y apenas evolución de gas. La reacción se agitó durante 40 h a esta temperatura, momento en el cual el análisis HPLC mostró 87,6% de producto, 3,4% de material de partida. La reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno (18 L) para proporcionar
 15 4328 g del material deseado (103% de rendimiento, 87,3% por HPLC).

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

20

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



25 Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,070g, 0,09mmol) a 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (3,2g, 8,83mmol), K_2CO_3 (3,66g, 26,50mmol) y *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (3,25g, 10,60mmol) en 1,4-dioxano (80mL) y agua (15mL) en nitrógeno. La mezcla resultante se

agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 100mL) y salmuera saturada (100mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el volumen se redujo hasta aproximadamente 80mL al vacío. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con Et₂O (10mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (2,80g, 68,7%) como un sólido blanco. Los datos analíticos fueron coherentes con los materiales sintetizados mediante la vía alternativa.

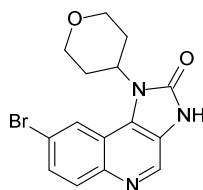
En una escala mayor, se suspendió 8-bromo-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (1700,1 g) en EtOH (20,4 L) en un recipiente de 50 L y luego se agregó K₂CO₃ (1948,7 g) y *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (1731,4 g). Se agregó EtOH (6,8 L) y agua purificada (5,1 L) a la mezcla seguido de la adición de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (37,3 g). La mezcla se calentó hasta reflujo (77-80°C) y se agitó durante 30 minutos a reflujo, luego se enfrió hasta 20°C, antes de destilarse a presión reducida hasta un volumen de 12,6 L. El lote luego se enfrió hasta 15-25°C y se agregó agua purificada (19,9 L). El lote se agitó durante 1 h 5 minutos, se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua purificada (3 x 3,7 L), luego se secó al vacío a 40°C para proporcionar el material deseado bruto (1978 g, 91,3%). La reacción se repitió en una escala similar para proporcionar 2084 g adicionales de material bruto. La purificación de 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (2066,9 g) bruto se realizó en 6 porciones de 350g o menos. Se cargó 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (350,1 g) bruto a un matraz de 10 L con EtOH (7,7 L) y se calentó hasta que se formó una solución (68-73°C). Se agregó carbón activado (35g) y la solución se agitó a 70-75°C durante 1 h. La solución caliente se filtró utilizando un embudo sinterizado de porosidad 3 a través de una almohadilla de celite (~40 g) en porciones pequeñas para garantizar que el producto permanezca en solución. La almohadilla de celite se lavó con EtOH caliente (2L) para eliminar todo producto residual sobre el celite y el filtrado inicial se cargó al recipiente y el filtrado de lavado se almacenó en una damajuana. Este proceso se repitió con las porciones restantes de material bruto. Luego de finalizar las 6 filtraciones calientes realizadas durante 2 días, el filtrado del recipiente se destiló a presión reducida hasta que el

filtrado restante (mantenido en una damajuana) pudo agregarse. El lote luego se calentó hasta que se formó una solución (69°C) y la destilación se continuó hasta que el volumen en el recipiente fue igual a 5 volúmenes del material de entrada (temperatura máxima del lote de destilación = 55°C). La destilación se detuvo y el lote se enfrió hasta 5-15°C, se
5 filtró, se lavó con EtOH (2,3 L) y se secó para proporcionar el producto deseado puro (1926 g, 93,2% de rendimiento).

Los datos analíticos fueron coherentes con los materiales sintetizados mediante las vías alternativas / diferentes escalas.

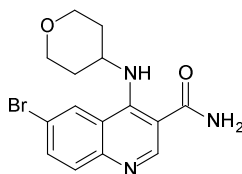
10 **El Intermedio A3**, 8-Bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona también puede prepararse de la siguiente manera:

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



15 Se agregó 1,3,5-Tricloro-1,3,5-triazinana-2,4,6-triona (18,9g, 81,9mmol) en porciones a una mezcla de 6-bromo-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxamida (57,3g, 163,7mmol) y DBU (54,7g, 360,1mmol) en MeOH (500mL) a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar y se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el
20 residuo se trituró con una mezcla de éter de petróleo / EtOAc (5:1, 1000mL) para proporcionar el material deseado (46,0g, 81%) como un sólido amarillo. *Espectro de NMR:*
 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,55-1,64 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 3,79 -3,89 (2H, m), 3,95-3,98 (1H, m), 7,62 (1H, bs), 7,70-7,85 (2H, m), 7,89 (1H, d), 8,12 (1H, bs), 8,60 (1H, s), 8,71 (1H, s).

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

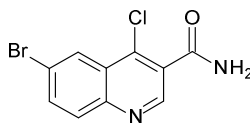


Una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida (50g, 175,4mmol), tetrahidro-2H-piran-4-amina (26,2g, 193mmol) y DIPEA (56,13mL, 438,5mmol) en DMA (500mL) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y se vertió en agua (1500 mL).

- 5 El precipitado se filtró, se lavó con agua (2 x 200mL) y se secó a presión reducida para proporcionar el material deseado (57,3g, 93%) como un sólido blanco. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,88-1,92 (2H, m), 2,59 – 2,78 (2H, m), 3,50 – 3,62 (3H, m), 3,96-4,08 (2H, m), 4,92-4,98 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 8,46 (1H, d), 8,74 (1H, s).

10

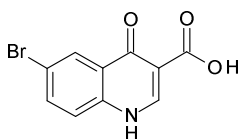
Intermedio A11: 6-Bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida



Se agregó DMF (1,506mL, 19,37mmol) a ácido 6-bromo-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxílico (51,93g, 193,72mmol) y cloruro de tionilo (353mL, 4843,07mmol) a t.a. y la solución resultante se agitó a 70°C durante 2 h en una atmósfera inerte. La solución resultante se evaporó a sequedad y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar cloruro de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carbonilo (62,13g). El cloruro de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carbonilo se disolvió en DCM (420mL) y se agregó en porciones a hidróxido de amonio (251mL, 1937,23mmol) a 0°C durante 15 minutos. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua, Et₂O y luego se secó para proporcionar el material deseado (52,8g, 95%) como un sólido blanco. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 – 8,11 (3H, m), 8,24 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 287.

25

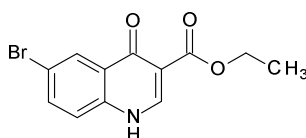
Intermedio A12: Ácido 6-Bromo-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxílico



Se agregó 2N de hidróxido de sodio (506mL, 1011,43mmol) a una suspensión agitada de etil 6-bromo-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato (59,9g, 202,29mmol) en EtOH (590mL) y la solución resultante se agitó a 75°C durante 1,5 h. Se agregó agua y la mezcla se enfrió hasta 0°C. El pH de la solución se ajustó a 3 utilizando ácido clorhídrico y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua, EtOH/agua (1:1) luego Et₂O antes de secarse para proporcionar el material deseado (51,9g, 96%) como un sólido beige.

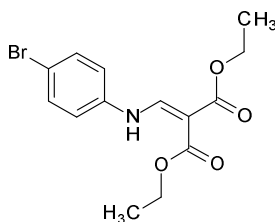
Espectro de NMR: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,37 (1H, s), 8,93 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 270.

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



Se calentó éter de difenilo (870 mL) hasta 240°C, luego se agregó dietil 2-[(4-bromofenil)amino]metilideno]propanedioato (75g, 219,18mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 240°C durante 60 minutos en un matraz adaptado con un aparato Dean-Stark. Luego del enfriamiento (25°C), se formó un sólido cristalizado. La mezcla se diluyó con Et₂O y el sólido se recogió por filtración, se lavó con Et₂O y se secó para proporcionar el material deseado (59,9g) como un sólido cristalizado color beige, que se utilizó sin purificación o caracterización.

Intermedio A14: Dietil 2-[(4-bromofenil)amino]metilideno]propanedioato



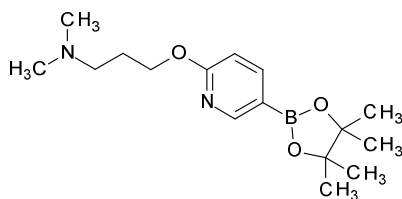
Se agregó dietil 2-(etoximetileno)malonato (71,5mL, 354,02mmol) a 4-bromoanilina (42g, 244,15mmol) en EtOH (420mL) y la mezcla resultante se agitó a 78°C durante la noche.

Luego del enfriamiento hasta 10°C, el sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con

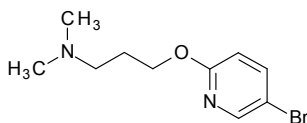
- 5 heptano y se secó para proporcionar el material deseado (75g, 90%) como un sólido cristalizado blanco. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,25 (6H, s), 4,10 – 4,27 (4H, m), 7,38 (2H, d), 7,57 (2H, d), 8,37 (1H, bs). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 344.

- 10 La preparación de *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina se describe a continuación.

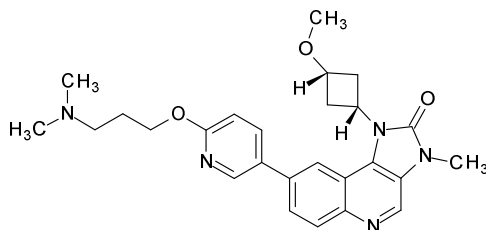
***N,N*-Dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina**



- 15 Se agregó butillitio (2,5N, 4,8mL, 50,96mmol) a una solución de 3-(5-bromopiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (2,07g, 7,99mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano (2,79g, 15,00mmol) en THF (20mL) a -78°C durante 10 minutos en una atmósfera inerte. La solución resultante se agitó durante 4 h a 18°C. La
- 20 reacción luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y luego se dividió entre EtOAc (100mL) y agua (100mL). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante FCC, se eluyó con EtOAc / éter de petróleo (1:3) para proporcionar el material deseado (270mg, 11%) como un sólido amarillo. *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 225.

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

Se agregó 3-(Dimetilamino)propan-1-ol (3,09g, 29,95mmol) a una mezcla de hidruro de sodio (2,4g, 60,00mmol) in DMF (50mL) durante un período de 20 minutos a t.a. Se
 5 agregó 5-Bromo-2-fluoropiridina (5,81g, 33,01mmol) y la solución resultante se agitó durante 4 h a 30°C. La reacción luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC, se eluyó con DCM/MeOH en Et₂O (10:1) para proporcionar el material deseado (5,2g, 67%) como una aceite amarillo. *Espectro de masa:*
 10 *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 259.

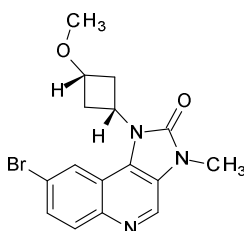
Ejemplo 2**8-[6-(3-Dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona**

Se agregó Pd(Ph₃P)₄ (2,074g, 1,79mmol) a una mezcla de 8-bromo-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (13g, 35,89mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (13,15g, 43,07mmol) y carbonato de cesio (23,39g, 71,78mmol) en 1,4-dioxano (200mL) y agua
 20 (40mL) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 horas antes de dejarse enfriar. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc (750mL) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 150mL) y salmuera saturada (150mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar producto bruto. El producto bruto se purificó mediante FCC, gradiente de elución de 0 a 10% MeOH en DCM, para
 25 proporcionar el material deseado (12,50g, 75%) como un sólido blanco. *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 - 2,16 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,72 (2H, t), 3,01 (2H,

qd), 3,21 (3H, s), 3,50 (2H, t), 3,79 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,12 (1H, ddd), 6,97 - 7,01 (1H, m), 7,82 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,87 (1H, s).

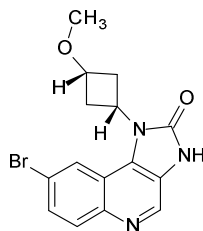
Espectro de masa: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 462.

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



Se agregó yoduro de metilo (11,49mL, 183,81mmol) a una mezcla de 8-bromo-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (32g, 91,90mmol), hidróxido de sodio
 10 (5,51g, 137,85mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (2,94g, 9,19mmol) en DCM (400mL) y agua (300mL) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 12 h. El DCM se eliminó al vacío y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (200mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (25,00g, 75%) como un sólido amarillo pálido.
Espectro de NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,72 - 2,86 (2H, m), 2,9 - 3,08 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,85 - 3,89 (1H, m), 4,88 - 5,06 (1H, m), 7,74 (1H, dd), 7,98
 15 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,92 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 362, 364.

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

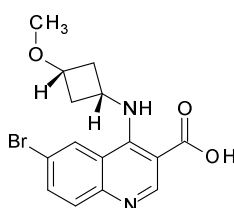


20 Se agregó trietilamina (39,3mL, 281,89mmol) a ácido 6-bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxílico (33g, 93,96mmol) en DMF (200mL) a t.a. Luego de agitar durante 30 minutos se agregó fosforazidato de difenilo (28,4g, 103,36mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (500mL), el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (200mL)

y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (32,0g, 98%) como un sólido amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,75 - 2,82 (2H, m), 2,9 - 3,05 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,80 - 3,90 (1H, m), 4,85 - 4,99 (1H, m), 7,71 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,69 (1H, s), 10,42 (1H, s).

5 *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 348, 350.

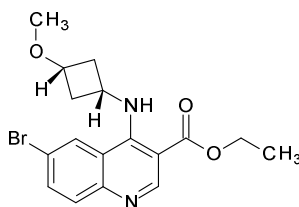
Intermedio B3: Ácido 6-Bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxílico



10 Se agregó hidróxido de sodio (190mL, 379,70mmol) a etil 6-bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxilato (36g, 94,92mmol) en una mezcla de MeOH (120mL) y THF (120mL) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 h. El solvente se eliminó a presión reducida y la mezcla se ajustó a pH 3 con 2M de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (300 mL) y se

15 secó al vacío para proporcionar el material deseado (33,0g, 99%) como un sólido amarillo pálido, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 351.

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

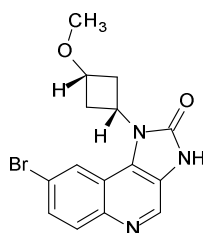


20 Se agregó DIPEA (41,6mL, 238,43mmol) a etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato (30g, 95,37mmol) y clorhidrato de 3-metoxiciclobutan-1-amina (15,75g, 114,44mmol) en DMA (100mL) y la mezcla resultante se agitó a 75°C durante 5 h. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el material deseado (36,0g, 100%) como un sólido

25 amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (300MHz,

DMSO-d₆) δ 1,38 (3H, t), 1,85-1,98(2H, m), 2,75-7,89 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,65-3,78 (1H, m), 3,98-4,05 (1H, m), 4,35 (2H, q), 7,60 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,40 (1H,d), 8,84-8,85 (1H, m). *Espectro de masa: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 379.*

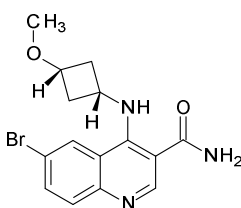
- 5 **Intermedio B2:** El intermedio **8-Bromo-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona**, también puede prepararse de la siguiente manera:



Se agregó DBU (5,36mL, 35,86mmol) en una porción a una mezcla de 6-bromo-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxamida (6,28g, 17,93mmol) y 1,3,5-tricloro-
 10 1,3,5-triazinana-2,4,6-triona (1,667g, 7,17mmol) en MeOH (65mL). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla resultante se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (6,48g, 104%). Datos coherentes con el material producido a partir de la síntesis alternativa descrita anteriormente.

15

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

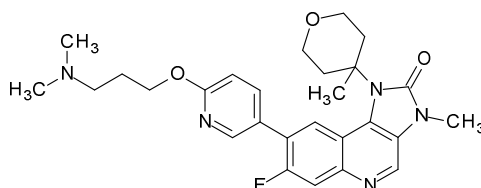


Se agregó DIPEA (13,76mL, 78,80mmol) a una mezcla de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida (7,5g, 26,27mmol) y clorhidrato de 3-metoxiciclobutan-1-amina (3,98g, 28,89mmol) en DMA (35mL) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 18 h. La
 20 mezcla de reacción se diluyó con agua (250mL) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (50mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (6,28g, 68,3%) como un sólido tostado, que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,45 - 2,55 (2H, m), 2,76 - 2,88 (2H, m), 3,17 (3H, s),

3,66 (1H, q), 4 - 4,16 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,80 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,15 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,69 (1H, s), 9,34 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 350, 352.*

Ejemplo 3

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

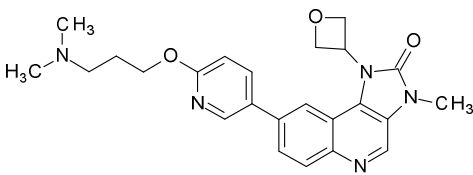
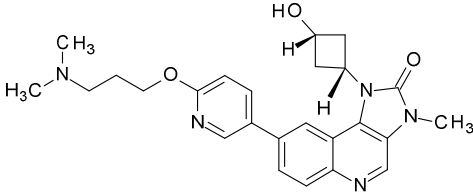
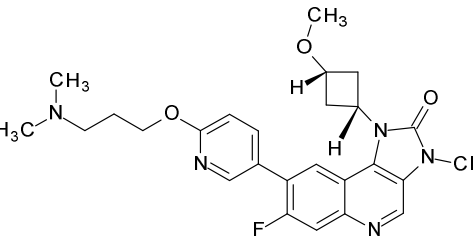
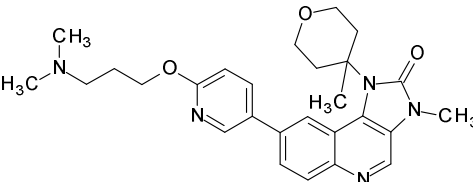
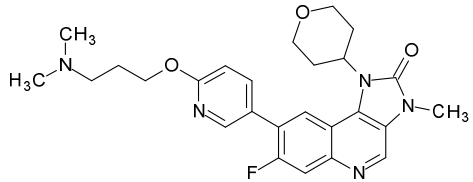
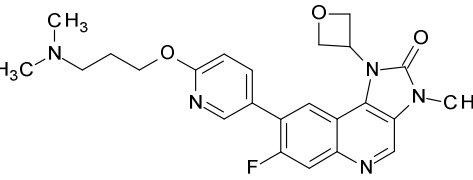
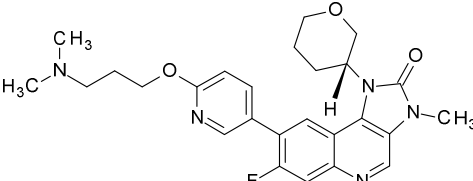


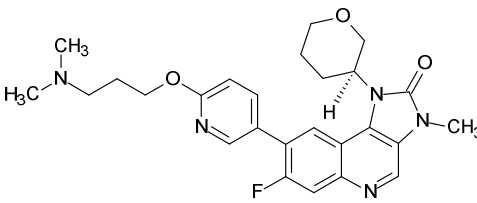
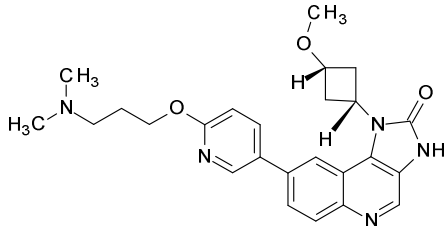
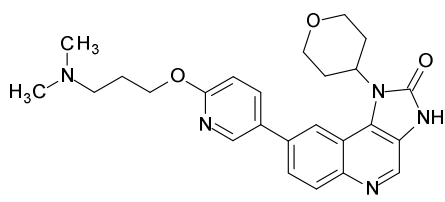
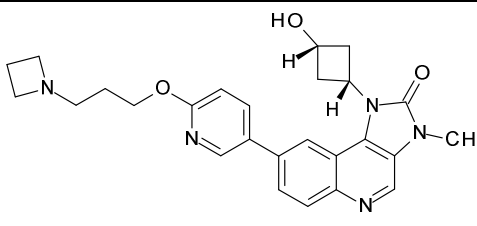
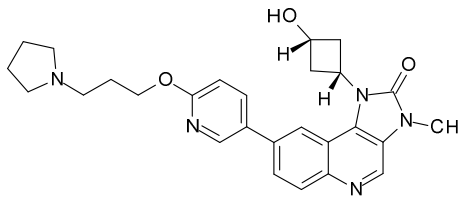
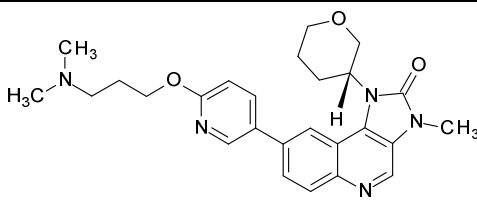
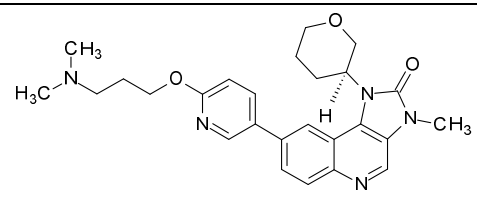
Se agregó 8-Bromo-7-fluoro-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (0,13g, 0,33mmol) a *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (0,121g, 0,40mmol), carbonato de cesio (0,322g, 0,99mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,038g, 0,03mmol) en 1,4-dioxano (5mL) y agua (1mL) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5µm sílice, 19mm de diámetro, 100mm de longitud), utilizando mezclas polares de agua en disminución (con 0,1% NH₃) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el material deseado (0,050g, 30,8%) como un sólido blanco. *Espectro de NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,82-2,10 (7H, m), 2,18 (6H, s), 2,35-2,50 (2H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,61-3,74 (2H, m), 4,36 (2H, t), 6,99 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,01 (1H, dt), 8,39 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,97 (1H, s). Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 494.*

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga utilizando el éster borónico apropiado y el bromuro apropiado:

25

Ejemplo	Estructura	Nombre
---------	------------	--------

Ejemplo	Estructura	Nombre
4*		Sal de ácido metanosulfónico 8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
5**		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(<i>cis</i> -3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
6		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
7		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
8**		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
9**		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
10***		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3 <i>R</i>)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
11****		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
12**		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(cis-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
13*****		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
14**		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(cis-3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
15**		1-(cis-3-hidroxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
16*****		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
17*****		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)piridin-3-il]-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
18		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
19		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-7-fluoro-1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
20		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3 <i>S</i>)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
21		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
22		8-[6-(3-dimetilaminopropoxi)-2-fluoropiridin-3-il]-3-metil-1-[(3 <i>R</i>)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
23*****		7-fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3 <i>S</i>)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
24*****		7-fluoro-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3 <i>R</i>)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

* Reacción agitada durante 18 h a 80°C. Este compuesto también puede aislarse como la sal de ácido metanosulfónico disolviendo la base libre en DCM, tratando con ácido metanosulfónico (~1,1 equiv), concentrando al vacío y triturando el residuo con Et₂O.

** Reacción agitada durante 2 h a 90°C.

5 **** Reacción agitada durante 75 minutos a 120°C.

**** La reacción utilizó material de partida *terc*-butil 8-bromo-1-(oxan-4-il)-2-oxoimidazo[5,4-c]quinolina-3-carboxilato y se agitó a 90°C durante 2 h. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa utilizando mezclas polares de agua en disminución (con 0,3% de ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. No se necesitó ningún paso de desprotección adicional.

***** Reacción realizada utilizando cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) como el catalista y agitada a 100°C durante 3 h.

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

15

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

20

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

30

Ejemplo 6: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (2H, t), 2,22 (6H, s), 2,48 (2H, t), 2,77-2,79 (2H, m), 2,93 - 3,02 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,69-3,9

(1H, m), 4,37 (2H, t), 5,06 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,04 (1H, dd), 8,37 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,91 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.*

Ejemplo 7: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1,92-1,98 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,01-2,07 (2H, m), 2,28 (6H, s), 2,50-2,54 (2H, m), 3,11 (2H, d), 3,36 (2H, t), 4,35-4,38 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,36 (2H, t), 6,97 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,11-8,15 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,95 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 476.*

Ejemplo 8: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1,92-1,96 (4H, m), 2,23 (6H, s), 2,49-2,51 (2H, m), 2,62 -2,75 (2H, m), 3,33-3,57 (5H, m), 4,05 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,03-5,11 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 8,34 (1H, d), 8,54 (1H, s), 8,93 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 480.*

Ejemplo 9: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1,85-1,91 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 3,53 (3H, s), 4,36 (2H, t), 5,01 (2H, t), 5,24 (2H, t), 6,13 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 8,43 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,97 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 452.*

Ejemplo 10: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1,78 (2H, dd), 1,90 (2H, p), 2,17 (7H, s), 2,38 (2H, t), 2,66 (1H, qd), 3,38 (1H, td), 3,49 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,12 (1H, dd), 4,21 (1H, t), 4,38 (2H, t), 4,91 (1H, ddd), 7,01 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 479.*

Ejemplo 11: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 1,80 (2H, d), 1,90 (2H, p), 2,17 (7H, s), 2,38 (2H, t), 2,61 - 2,73 (1H, m), 3,38 (1H, td), 3,50 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,12 (1H, dd), 4,21 (1H, t), 4,38 (2H, t), 4,86 - 4,98 (1H, m), 7,01 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,27 (1H, d), 8,52 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 479*

Ejemplo 12: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1,89-1,91 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,35 (2H, t), 2,78-2,83 (2H, m), 2,96-3,303 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,83 (1H, p), 4,36 (2H, t), 5,09 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 8,08 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,43

(1H, d), 8,65 (1H, d), 8,87 (1H, s), 11,54 (1H, bs). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 448.*

Ejemplo 13: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,85-1,92 (4H, m), 2,19 (6H, s), 2,40 (2H, t), 2,69-2,75 (2H, m), 3,57 (2H, t), 4,04-4,09 (2H, m), 4,36 (2H, t), 5,08 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,10-8,21 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,66 (1H, s), 11,57 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 448.*

Ejemplo 14: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,77-1,90(2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,47-2,51 (2H, m), 2,72-2,91(4H, m), 3,09 (4H, t), 3,50 (3H, s), 4,04-4,08 (1H, m), 4,33 (2H, t), 4,94 (1H, p), 5,24 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,11 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,41 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,87 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 460.*

Ejemplo 15: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,67-1,70 (4H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,44-2,51 (4H, m), 2,54-2,56 (2H, m), 2,79-2,95 (4H, m), 3,49 (3H, s), 4,05-4,11 (1H, m), 4,37 (2H, t), 4,93 (1H, p), 5,24 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,11(1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,40 (1H, d), 8,66 (1H, d), 8,87(1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.*

20

Ejemplo 16: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,75 - 1,97 (4H, m), 2,10 - 2,22 (1H, d), 2,24 (6H, s), 2,42 - 2,55 (2H, m), 2,62 - 2,77 (1H, m), 3,34 - 3,45 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,10 - 4,26 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,89 - 5,02 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,12 - 8,19 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,89 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 462,25.*

25

Ejemplo 17: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,75 - 1,97 (4H, m), 2,10 - 2,28 (7H, m), 2,40 (2H, t), 2,62 - 2,77 (1H, m), 3,33 - 3,47 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,93 (1H, d), 4,10 - 4,26 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,91 - 5,05 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 8,12 - 8,19 (1H, m), 8,35 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,89 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 462,25.*

30

Ejemplo 18: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,85 - 2,00 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,46 (2H, t), 2,74 - 2,87 (2H, m), 2,91 - 3,07 (2H, m), 3,18 (3H,s), 3,50(3H, s), 3,75 - 3,89(1H,m), 4,32 (2H, t), 4,91 - 5,08(1H, m), 6,94 (1H, d), 7,78 (1H, dd), 8,10(1H, d), 8,16 – 8,27(1H, m), 8,45 (1H, s), 8,90 (1H, s); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 73,62. *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 480.

Ejemplo 19: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,88 - 2,00 (2H, m), 2,23 (6H, s), 2,41 – 2,50 (2H, m), 2,71 – 2,83 (2H, m), 2,89 – 3,03 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,71 – 3,86 (1H, m), 4,33 (2H, t), 4,91 – 5,08 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,12 (1H, dt), 8,43 (1H, dd), 8,92 (1H, s). ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 71,56ppm, 116,913ppm. *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 498.

Ejemplo 20: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,79-1,90 (2H, m), 2,10-2,25 (3H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,73 (6H, s), 3,10-3,20 (2H, m), 3,30-3,47 (4H, m), 3,91 (1H, d), 4,10 (1H, d), 4,28 (1H, t), 4,39 (2H, t), 4,81-4,96 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,85 (1H,d), 8,14 (1H,d), 8,30 (1H, dd), 8,41 (1H, s), 8,91 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 480.

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

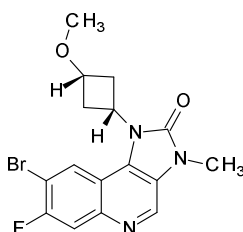
Ejemplo 22: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,75-1,99 (4H, m), 2,10-2,24 (7H, m), 2,35-2,47 (2H, m), 2,55-2,69 (1H,m), 3,34-3,46 (1H, m), 3,92 (1H, d), 4,03 (1H, d), 4,24-4,97 (3H, m), 4,81-4,99 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,40 (1H, s), 8,90 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 480.

Ejemplo 23: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1,71 (4H, p), 1,78 (2H, d), 1,95 (2H, p), 2,14 (1H, d), 2,53 - 2,74 (6H, m), 3,38 (2H, td), 3,49 (3H, s), 3,91 (1H, d), 4,12 (1H, dd), 4,21 (1H, t), 4,40 (2H, t), 4,91 (1H, t), 7,01 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,06 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,51 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 506.

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

Las preparaciones de los intermedios de bromo requeridos para la síntesis de los Ejemplos 3-24 ya se describieron o se llevaron a cabo de la siguiente forma mediante la metilación de los correspondientes intermedios 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona.

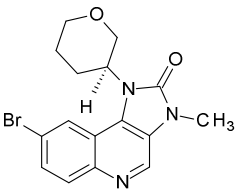
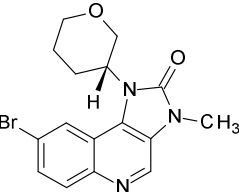
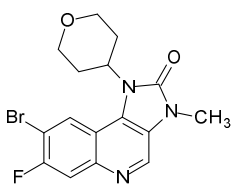
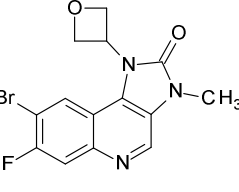
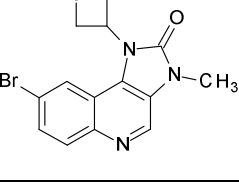
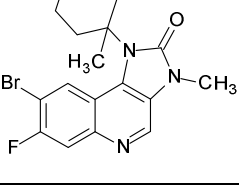
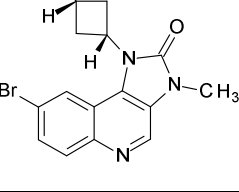
Intermedio C1: 8-Bromo-7-fluoro-1-(cis-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

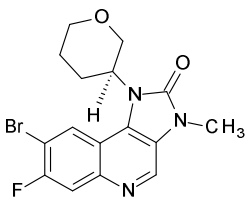
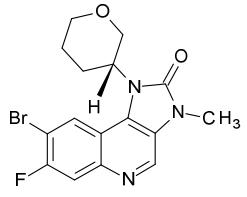


Se agregó una solución de hidróxido de sodio (4g, 100mmol) en agua (240mL) a una solución de 8-bromo-7-fluoro-1-(cis-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (23g, 62,81mmol), yoduro de metilo (13,41g, 94,48mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (2g, 6,21mmol) en DCM (400mL) y la solución resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y los sólidos se recogieron por filtración. El producto bruto se recrystalizó a partir de DCM:EtOAc en la relación de 1:2 y el sólido se secó en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (18g, 75%) como un sólido blancuzco. *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2,70-2,85(2H, m), 2,93-3,07(2H, m), 3,22(3H, s), 3,48(3H, s), 3,73-4,00(1H, m), 4,86-5,15(1H, m), 7,75-8,07(1H, d), 8,52-8,73(1H, d), 8,93(1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.

Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a partir del intermedio 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona apropiado:

Intermedio	Estructura	Nombre
------------	------------	--------

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio D1		8-bromo-3-metil-1-[(3 <i>S</i>)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio E1 *		8-bromo-3-metil-1-[(3 <i>R</i>)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio F1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio G1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio H1 *		8-bromo-3-metil-1-(oxetan-3-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio I1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(4-metiloxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio J1		8-bromo-1-(<i>cis</i> -3-hidroxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio K1 **		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
Intermedio L1		8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona

* La reacción no procedió a completarse por lo que se agregó yoduro de metilo, hidróxido de sodio y bromuro de tetrabutilamonio adicional y la reacción se agitó durante 16-18 h adicionales.

5 ** La reacción se agitó durante 72 h a t.a.

Intermedio D1: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,82 – 1,88 (2H, m), 2,09 – 2,15 (1H, m), 2,55 -2,78 (1H, m), 3,30 - 3,47 (1H, m) 3,48 (3H, s), 3,92 (1H,d), 4,02 - 4,22 (2H, m), 4,68-4,88 (1H, m), 7,75 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,92 (1H, s).

10 *Espectro de masa:* m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 362,2.

Intermedio E1: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,80-1,86 (2H, m), 2,07-2,12 (1H, m), 2,61-2,75 (1H, m), 3,32-3,46 (1H, m), 3,47 (3H, s), 3,92-3,98 (1H, m), 4,01-4,20 (2H,m), 4,72-4,83 (1H,m), 7,76 (1H,dd), 8,00 (1H,d), 8,34 (1H,d), 8,92 (1H,s).

15 *Espectro de masa:* m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 362, 364.

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

20

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

Intermedio H1: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3,53 (3H, s), 5,01 (2H, dd), 5,22 (2H, t), 6 - 6,18 (1H, m), 7,77 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,97 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 334, 336.

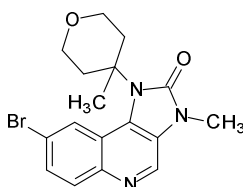
5 **Intermedio H:** *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 100°C) δ 1,99 (3H, s), 2,00- 2,04 (2H, m), 2,98 (1H, d), 3,13 – 3,16 (1H, m), 3,32 -3,38 (2H, m), 3,53 (3H, s), 3,66 – 3,70 (2H, m), 7,99 (1H, d), 8,63 (1H, d), 9,00 (1H, s) *Espectro de masa:* m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 394, 396.

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

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

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

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

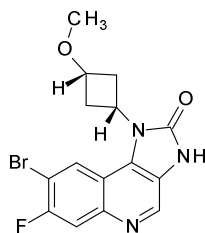


Se agregó 1,1-Dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (1,663mL, 12,42mmol) a una suspensión agitada de 8-bromo-1-(4-metiloxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (0,9g, 2,48mmol) en DMF (8,28mL) en una atmósfera inerte y la reacción se calentó a 80°C

durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto bruto se cargó seco en sílice y se purificó mediante FCC, gradiente de elución de 2 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (0,591g, 63,2%) como un sólido amarillo. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,92 (3H, s), 2,02 (2H, ddd), 2,95 - 3,03 (2H, m), 3,36 (2H, td), 3,50 (3H, s), 3,68 (2H, dt), 7,72 (1H, dd), 8,00 (1H, d), 8,49 (1H, d), 8,98 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 376,4.

Los intermedios 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona requeridos se prepararon mediante la ciclización del intermedio ácido apropiado de la siguiente manera:

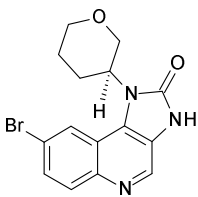
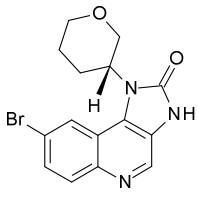
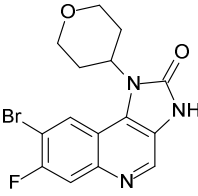
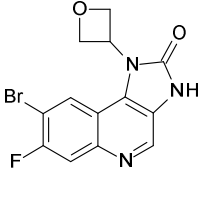
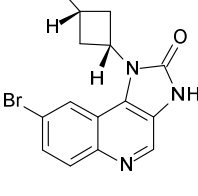
Intermedio C2: 8-Bromo-7-fluoro-1-(*cis*-3-metoxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Una solución de ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxílico (5,90g, 15,98mmol), y trietilamina (9,72g, 96,06mmol) en DMF (100mL) se agitó a t.a durante 2 h y luego se agregó fosforazidato de difenilo (11,02g, 40,04mmol). La solución resultante se agitó a 60°C durante 2 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluyó con agua (80mL) y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (4,5g, 77%) como un sólido blanco. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2,75 (2H, m), 2,95 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,85 (1H, m), 4,75 (1H, m), 8,00 (1H, d), 8,62-8,58 (2H, t). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 366.

Los siguientes intermedios 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona se prepararon de forma similar a partir de los intermedios de ácido carboxílico apropiados:

Intermedio	Estructura	Nombre
------------	------------	--------

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio D2 *		8-bromo-1-[(3S)-oxan-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one
Intermedio E2 *		8-bromo-1-[(3R)-oxan-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one
Intermedio F2		8-bromo-7-fluoro-1-(oxan-4-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one
Intermedio G2 *		8-bromo-7-fluoro-1-(oxetan-3-yl)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one
Intermedio J2 *		8-bromo-1-(cis-3-hidroxiciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one

* La reacción se agitó a 60°C durante 1 h.

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

Intermedio E2: Espectro de NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,82-2,11 (3H, m),
 2,61-2,75 (1H, m), 3,34-3,43 (1H, m), 3,91-4,21 (3H, m), 4,69-4,78 (1H,m), 7,75 (1H, dd),

7,99 (2H,d), 8,33 (1H, dd), 8,69 (1H, s), 11,70 (1H, bs). *Espectro de masa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 350.

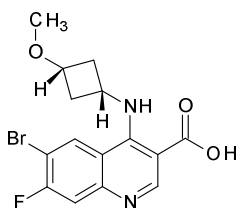
Intermedio F2: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ 1,88 (2H, dd), 2,71 (2H, qd), 3,59 (2H, td), 4,06 (2H, dd), 4,92 (1H, tt), 7,92 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,72 (1H, s), 11,43 (1H, s). *Espectro de masa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 367,92.

Intermedio G2: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 5,01 (2H, t), 5,20 (2H, t), 6,08 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,70-8,73 (1H, m), 8,74 (1H, s), 11,80 (1H, bs). *Espectro de masa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 338.

Intermedio J2: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,70- 2,76 (2H, m), 2,81 – 2,90 (2H, m), 4,04-4,08 (1H, m), 4,75 (1H, p), 7,74 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,68 (1H, s), 11,62 (1H, bs). *Espectro de masa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 334, 336.

Los intermedios ácidos anteriores se prepararon a partir del intermedio de éster correspondiente tal como se indica a continuación:

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



Se agregó una solución de hidróxido de sodio (8g, 200mmol) en agua (100mL) a una solución de etil 6-bromo-7-fluoro-4-[(*cis*-3-metoxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxilato (6,0g, 15,10mmol) en MeOH (300mL) y la solución resultante se agitó durante la noche a t.a. La temperatura se aumentó hasta 40°C durante 2 h adicionales. El valor pH de la solución se ajustó a 5 con 1,5 M de ácido clorhídrico y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (5,6g) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,98-1,91 (2H, m), 2,88-2,84 (2H, m), 3,17 (1H,

s), 3,77-3,70 (1H, t), 4,22-4,19 (1H, t), 7,73 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,88 (1H, s), 13,27 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 369.*

Los siguientes intermedios de ácido carboxílico se prepararon de forma similar a partir del precursor éster apropiado:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio D3 *		Ácido 6-bromo-4-[(3S)-oxan-3-il]amino]quinolina-3-carboxílico
Intermedio E3 *		Ácido 6-bromo-4-[(3R)-oxan-3-il]amino]quinolina-3-carboxílico
Intermedio F3 **		Ácido 6-bromo-7-fluoro-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxílico
Intermedio G3 ***		Ácido 6-bromo-7-fluoro-4-(oxetan-3-ilamino)quinolina-3-carboxílico
Intermedio J3 *		Ácido 6-bromo-4-[(cis-3-hidroxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxílico

* La reacción se agitó entre 60 – 70°C durante 1 - 3 h.

** La mezcla se agitó a t.a. durante la noche.

10 *** La mezcla de reacción se realizó utilizando una mezcla de THF y agua como el solvente y se calentó hasta 65°C durante 3 h.

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

5

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

10

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

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

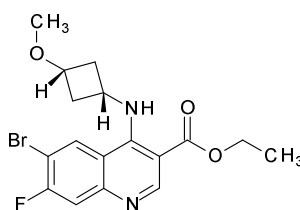
15

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

20

Los intermedios éster anteriores se prepararon a partir de los intermedios etil 4-cloroquinolina-3-carboxilato apropiados tal como se indica a continuación:

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



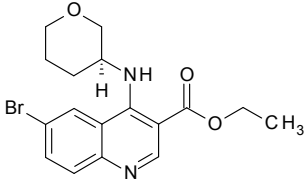
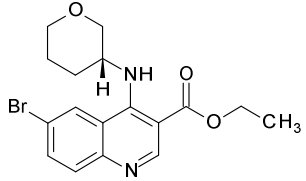
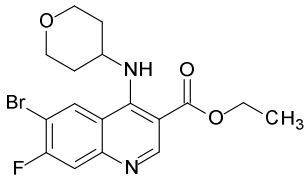
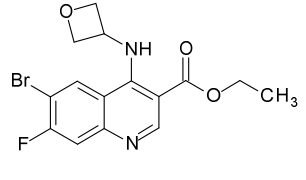
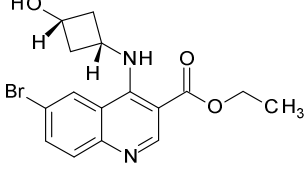
25

Una solución de etil 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato (7,5g, 22,55mmol), clorhidrato de 3-metoxiciclobutan-1-amina (3,41g, 24,78mmol) y DIPEA (14,61g, 113,04mmol) en DMA (25mL) se agitó a 85°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua (3 x 20mL) y se secaron en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (6,9g, 77%)

como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,44-1,41 (3H, t), 2,21-2,14 (2H, m), 3,05-2,98 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,94-3,75 (1H, m), 4,11-4,06 (1H, m), 4,43-4,37 (2H, d), 7,70 (1H, d), 8,29 (1H, d), 9,07 (1H, d), 9,69 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

5

Los siguientes intermedios de éster se prepararon de forma análoga a partir de la amina apropiada y ya sea etil 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato o etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio D4 *		etil 6-bromo-4-[(3S)-oxan-3-il]amino]quinolina-3-carboxilato
Intermedio E4 *		etil 6-bromo-4-[(3R)-oxan-3-il]amino]quinolina-3-carboxilato
Intermedio F4 **		etil 6-bromo-7-fluoro-4-(oxan-4-ilamino)quinolina-3-carboxilato
Intermedio G4 **		etil 6-bromo-7-fluoro-4-(oxetan-3-ilamino)quinolina-3-carboxilato
Intermedio J4 **		etil 6-bromo-4-[(cis-3-hidroxiciclobutil)amino]quinolina-3-carboxilato

10

* La reacción se agitó a 80°C durante 16 h.

* La reacción se agitó a 90°C durante 1-3 h.

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

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

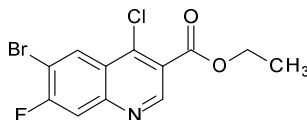
Intermedio F4: *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

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

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

La preparación de etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato se describió anteriormente. La preparación de etil 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato se describe a continuación:

Intermedio C5: Etil 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato

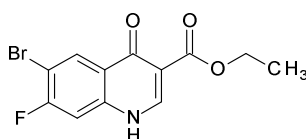


Se agregó cloruro de tionilo (150mL, 2,08 mol) a una solución de etil 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato (25g, 79,59mmol) en DMF (50mL) y la solución se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se inactivó mediante la adición de hielo/agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (8 x 100mL), los extractos orgánicos se combinaron y la mezcla se ajustó a pH=7 mediante la adición de 1,5M de

carbonato de hidrógeno amonio. La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 100mL), los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el material deseado (20g, 76%) como un sólido amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional.

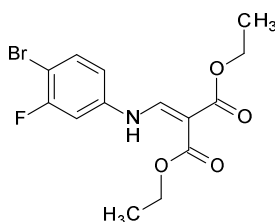
- 5 *Espectro de NMR*: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,49-1,42 (3H, m), 4,54-4,82 (2H, q), 7,86 (1H, d), 8,69 (1H, d), 9,23 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 334.

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



- 10 Una solución de dietil 2-[[[(4-bromo-3-fluorofenil)amino]metilideno]propanedioato (90g, 249,88mmol) en éter de difenilo (600mL, 3,79 mol) se agitó a 240°C durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta 70°C, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno al vacío para proporcionar el material deseado (50g, 64%) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆,
15 (100°C)) δ 1,26 - 1,33 (3H, m), 4,25 (2H, q), 7,52 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,48 (1H, s), 12,05 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 314.

Intermedio C7: Dietil 2-[[[(4-bromo-3-fluorofenil)amino]metilideno]propanedioato

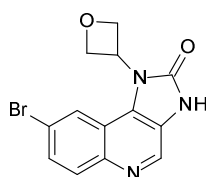


- 20 Una solución de 4-bromo-3-fluoroanilina (56,6g, 297,87mmol) y 1,3-dietil 2-(etoximetilideno)propanedioato (72,45g, 335,06mmol) en EtOH (560mL) se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno para proporcionar el material deseado (90g, 84%) como un sólido blancuzco que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ¹H NMR (400MHz,
25 DMSO-d₆) δ 1,26 (6H, q), 4,14 (2H, q), 4,22 (2H, q), 7,18 - 7,25 (1H, m), 7,57 (1H, dd),

7,64 - 7,7 (1H, m), 8,33 (1H, d), 10,62 (1H, d). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 360.*

Los intermedios 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona requeridos se prepararon mediante la
5 ciclización de los intermedios de carboxamida apropiados tal como se indica a continuación:

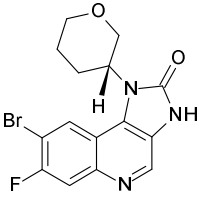
Intermedio H2: 8-Bromo-1-(oxetan-3-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



- 10 Se agregó DBU (2,34mL, 15,64mmol) a 6-bromo-4-(oxetan-3-ilamino)quinolina-3-carboxamida (2,52g, 7,82mmol) y 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinana-2,4,6-triona (0,727g, 3,13mmol) en MeOH (35mL) y la mezcla resultante se agitó a .a. durante la noche. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante FCC, gradiente de elución de 0 a 20% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (0,485g, 19,37%) como
15 un sólido color crema. *Espectro de NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5,00 (2H, dd), 5,21 (2H, t), 5,87 - 6,15 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,97 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,72 (1H, s), 11,73 (1H, s). Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 320, 322.*

Los siguientes intermedios de 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona se prepararon de forma
20 análoga:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio K2 *		8-bromo-7-fluoro-1-[(3S)-oxan-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Intermedio L2		8-bromo-7-fluoro-1-[(3R)-oxan-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one
----------------------	---	---

* La reacción se agitó a t.a. durante 70 h pero siguió incompleta por lo que se agregó DBU y 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinana-2,4,6-triona adicional y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h adicionales.

5

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

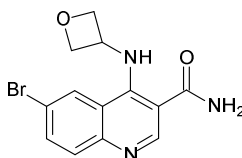
10

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

15

Los intermedios de carboxamida apropiados se prepararon de la siguiente manera:

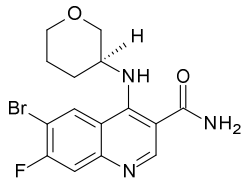
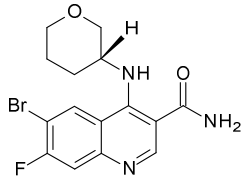
Intermedio H3: 6-Bromo-4-(oxetan-3-ilamino)quinolina-3-carboxamida



20 Se agregó oxetan-3-amina (0,614g, 8,41mmol) a 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida (2g, 7,00mmol) y DIPEA (2,440mL, 14,01mmol) en DMA (24mL) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 18 h. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de intercambio de iones, utilizando una columna SCX y eluyendo con 7M NH_3/MeOH , para proporcionar el material deseado (2,52g, 112%) como un sólido pardo oscuro que se utilizó
25 sin purificación adicional. *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 4,06 - 4,15

(2H, m), 4,16 - 4,20 (2H, m), 5,63 - 5,96 (1H, m), 7,16 - 7,2 (3H, m), 7,22 - 7,26 (2H, m), 7,32 (1H, d), 7,93 (1H, d). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 322, 324.*

Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a partir de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxamida:

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio K3 *		6-bromo-7-fluoro-4-[(3S)-oxan-3-yl]aminoquinolina-3-carboxamida
Intermedio L3		6-bromo-7-fluoro-4-[(3R)-oxan-3-yl]aminoquinolina-3-carboxamida

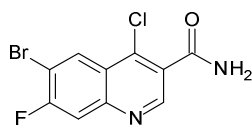
* La reacción se agitó a 80°C durante la noche.

Intermedio K3: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,52 (1H, td), 1,59 - 1,79 (2H, m), 2,02 (1H, d), 3,32 - 3,48 (2H, m), 3,68 (1H, dd), 3,87 (1H, dd), 3,9 - 4,01 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,71 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,62 (2H, d). *Espectro de masa: m/z (ES-)[M-H]⁻ = 366.*

Intermedio L3: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,52 (1H, td), 1,67 (2H, ddd), 2,02 (1H, d), 3,32 - 3,5 (2H, m), 3,68 (1H, dd), 3,87 (1H, dd), 3,91 - 4,02 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,71 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,62 (2H, d). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 368, 370.*

La preparación de 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxamida se describió anteriormente. La preparación de 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxamida se describe a continuación:

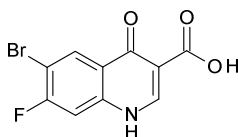
Intermedio K4: 6-Bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxamida



Se agregó DMF (0,5mL) a una suspensión agitada de ácido 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxílico (22,5g, 78,66mmol) en cloruro de tionilo (140g, 1179,85mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. La reacción se dejó enfriar, se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se agregó en porciones a una solución de hidróxido de amonio (147 mL, 1179,85mmol) a 0°C. La suspensión blanca se agitó durante 15 minutos, luego se filtró el sólido, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (23,80g, 100%) como un polvo blanco.

Espectro de NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,98 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 304,8.

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

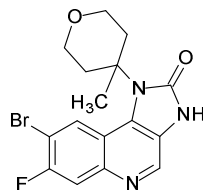


Se agregó una solución de hidróxido de sodio (18,34g, 458,44mmol) en agua (100mL) a una solución agitada de etil 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato (28,8g, 91,69mmol) en EtOH (500mL) a t.a. La mezcla de reacción luego se agitó a 75°C durante 2 h, se dejó enfriar y el pH se ajustó a 4 utilizando 2N de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (23,30g, 89%) como un polvo blanco. *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14,78 (1H, s), 13,45 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,46 (1H, d), 7,70 (1H, d). *Espectro de masa:* m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 287,8.

La preparación de etil 6-bromo-7-fluoro-4-oxo-1H-quinolina-3-carboxilato ya se describió.

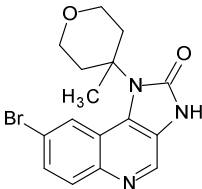
Los intermedios 3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona requeridos se prepararon mediante la ciclización de los intermedios de amina apropiados tal como se indica a continuación:

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



Se agregó 6-Bromo-7-fluoro-*N'*-(4-metiloxan-4-il)quinolina-3,4-diamina (1,1g, 3,11mmol) a bis(triclorometil)carbonato (0,553g, 1,86mmol) en DCM (20mL) y la mezcla resultante se agitó a 30°C durante 2 h. El producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 5% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (0,950g, 80%) como un sólido pardo que se utilizó sin purificación adicional.

Los siguientes intermedios se prepararon de forma análoga a partir del precursor apropiado:

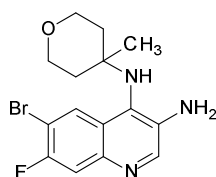
Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio M2 *		8-bromo-1-(4-metiloxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

* Se agregó trietilamina (1,2 equivalentes) a la mezcla de reacción y la reacción procedió a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó utilizando una columna SCX con el material deseado eluido con 7M de amoníaco en MeOH.

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

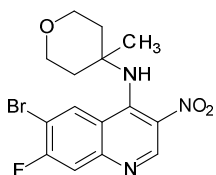
La preparación de los intermedios amino apropiados se describe a continuación:

Intermedio I3: 6-Bromo-7-fluoro-*N'*-(4-metiloxan-4-il)quinolina-3,4-diamina



Se agregó 6-Bromo-7-fluoro-*N*-(4-metiloxan-4-il)-3-nitroquinolin-4-amina (1,215g, 3,16mmol) a polvo de hierro (1,8g) en ácido acético (15mL). La mezcla se agitó y calentó suavemente con una pistola de aire caliente (aproximadamente 60°C) para iniciar la
 5 reacción. Se eliminó la fuente de calor y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y los sólidos se eliminaron por filtración y se descartaron. El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el material deseado (1,10g, 98%) como un sólido pardo que se utilizó sin
 10 purificación adicional.

Intermedio I4: 6-Bromo-7-fluoro-*N*-(4-metiloxan-4-il)-3-nitroquinolin-4-amina



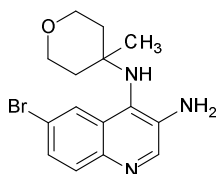
Se agregó 6-Bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina (1g, 3,27mmol) a una solución de
 15 clorhidrato de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (0,596g, 3,93mmol) y DIPEA (1,715mL, 9,82mmol) en DMA (10mL) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 4 h.

La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar el material deseado (1,215g, 97%) como un sólido pardo que se utilizó
 20 sin purificación adicional.

La síntesis de 6-bromo-4-cloro-7-fluoro-3-nitroquinolina se ha informado en la literatura (por ejemplo, Garcia-Echeverria, C. et ál., WO2006122806) y se encuentra disponible como un reactivo comercial (por ejemplo, Aces Pharma, Inc – número de orden 74244).

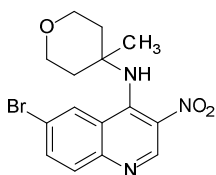
6-Bromo-*N'*-(4-metiloxan-4-il)quinolina-3,4-diamina se preparó tal como se indica a continuación:

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



Se agregó agua (8,35mL) a una mezcla agitada de 6-bromo-*N'*-(4-metiloxan-4-il)-3-nitroquinolin-4-amina (1,07g, 2,92mmol), hierro (0,979g, 17,53mmol) y clorhidrato de amonio (0,109g, 2,05mmol) en EtOH (50,1mL) y la suspensión resultante se calentó hasta 105°C durante 2 h. La reacción se filtró caliente a través de una almohadilla de celite, se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó a sequedad. El sólido bruto se disolvió en DCM (10mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10mL) y salmuera saturada (10mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó para proporcionar el material deseado (0,850g, 87%) como un sólido anaranjado pálido. Esto se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (3H, s), 1,51 (2H, d), 1,76 (2H, td), 3,43 (2H, td), 3,73 (2H, dt), 4,15 (1H, s), 5,45 (2H, s), 7,39 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,51 (1H, s). *Espectro de masa*: *m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 336, 338.

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



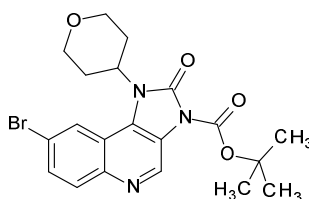
Una solución de 6-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina (1g, 3,48mmol), clorhidrato de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (1,055g, 6,96mmol) y trietilamina (1,939mL, 13,91mmol) en DMF (10mL) se calentó hasta 100°C durante 1 h en un tubo sellado en el reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar y luego se vertió en agua agitada (50mL) y el precipitado amarillo resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (1,070g, 84%) como un sólido amarillo. Esto se utilizó

sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (3H, s), 1,78 (2H, dt), 1,89 (2H, ddd), 3,51 - 3,64 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,91 (1H, d), 8,01 (1H, dd), 8,48 (1H, d), 9,18 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 366, 368.

- 5 La síntesis de 6-bromo-4-cloro-3-nitroquinolina se ha informado en la literatura (por ejemplo Garcia-Echeverria, C. et ál., WO2005054238) y se encuentra disponible como un reactivo comercial (por ejemplo, Aces Pharma, Inc – número de orden 74381).

Intermedio N1, *terc*-butil 8-bromo-1-(oxan-4-il)-2-oxoimidazo[5,4-*c*]quinolina-3-carboxilato, utilizado para la preparación del ejemplo 13 se preparó tal como se describe a continuación:

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



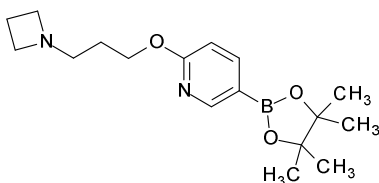
Se agregó di-*terc*-butil dicarbonato (376mg, 1,72mmol) a una mezcla de 8-bromo-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (300mg, 0,86mmol) y trietilamina (0,240mL, 1,72mmol) en DCM (20mL). La solución resultante se agitó a t.a. durante 4 h y luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante FCC, gradiente de elución de 0 a 60% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (310mg, 80%) como un sólido blanco.

Espectro de NMR: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,72 (9H, s), 1,81-1,95 (2H, m), 2,92-3,03 (2H, m), 3,57-3,65 (2H, m), 4,26 (2H, dd), 4,89-4,94 (1H, m), 7,82 (1H d), 8,32- 8,35 (1H, m), 8,39 (1H, s), 9,49 (1H, m). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

2-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y 3-[6-fluoro-

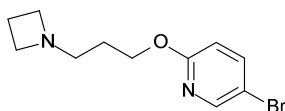
5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina se prepararon de la siguiente manera:

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



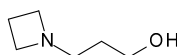
Se agregó *n*-butil litio (4,65mL, 11,62mmol) a 2-[3-(azetidin-1-il)propoxi]-5-bromopiridina (2,1g, 7,74mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,161g, 11,62mmol) en THF (50mL) a -78°C durante un período de 10 minutos y la solución resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se inactivó con Na₂SO₄ saturado (10mL) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el material deseado ((2,00g, 81%) como un sólido blanco. *Espectro de masa*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 319.

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



Se agregó hidruro de sodio (1,364g, 56,82mmol) a 3-(azetidin-1-il)propan-1-ol (2,62g, 22,73mmol) en THF (20mL) a t.a en una atmósfera inerte y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se agregó 5-Bromo-2-fluoropiridina (2,0g, 11,36mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h antes de inactivarse con agua (20mL) y se extrajo con EtOAc (5 x 50mL). Los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar el material deseado (3,75g, 122%) como un sólido blanco. *Espectro de NMR*: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1,80 (2H, m), 2,11 (2H, m), 2,55 (2H, t), 3,18 (4H, t), 4,328 (2H, t), 6,64 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,16 (1H, d). *Espectro de masa*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 271.

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



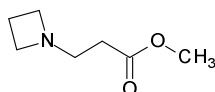
Se agregó una solución de hidruro de aluminio y litio (2,0 M en THF) (8,38mL, 16,76mmol) diluida en THF adicional (20mL) a una mezcla de metil 3-(azetidin-1-il)propanoato (2g, 13,97mmol) en THF (5mL) gota a gota a 0°C en una atmósfera inerte. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 h y luego la mezcla de reacción se trató con

5 decahidrato de sulfato de sodio y se agitó durante 30 minutos. El sólido se eliminó mediante filtración y se descartó y el filtrado se evaporó para proporcionar el material deseado (1,240g, 77%) como un aceite incoloro.

Espectro de NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,51 - 1,57 (2H, m), 2 - 2,07 (2H, m), 2,6 - 2,66 (2H, m), 3,20 (4H, t), 3,7 - 3,76 (2H, m).

10

Metil 3-(azetidin-1-il)propanoato

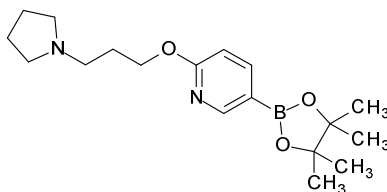


Se agregó acrilato de metilo (2,082 mL, 23,12mmol) a una solución de azetidina (1,2g, 21,02mmol) en DCM y la solución resultante se agitó a t.a., en una atmósfera inerte

15 durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y el producto bruto se purificó por FCC, se eluyó con 25% de EtOAc en DCM para proporcionar el material deseado (2,0g, 66,5%) como un aceite incoloro. *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,97 - 2,1 (2H, m), 2,33 (2H, d), 2,67 (2H, d), 3,18 (4H, t), 3,67 (3H, s).

20

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

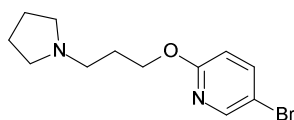


Se agregó *n*-Butyllitio (5,68mL, 14,20mmol) gota a gota a una mezcla de 5-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridina (2,7g, 9,47mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,64g, 14,20mmol) en THF (20mL) a -78°C durante un período de 10

25 minutos en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL) y la capa orgánica se

secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó para proporcionar el material deseado (3,10g, 99%) como un aceite amarillo. El producto se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,26-1,41(12H, m), 1,77-1,80 (4H, m), 1,95-2,04(2H, m), 2,50-2,58 (4H, m), 2,62 (2H, t), 4,37 (2H, t), 6,69 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,52 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 251.

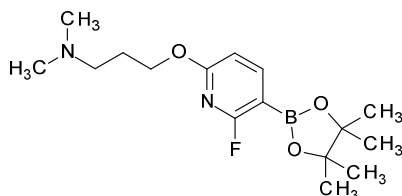
5-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridina



Se agregó hidruro de sodio (0,591g, 14,77mmol) en porciones a una solución de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (1,615g, 12,50mmol) en THF (20mL) a 0°C y luego se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se agregó 5-Bromo-2-fluoropiridina (2g, 11,36mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h antes de inactivarse mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La humedad se extrajo con EtOAc (2 x 100mL), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó para proporcionar un sólido amarillo pálido. El producto bruto se purificó mediante FCC, gradiente de elución de 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (2,70g, 83%) como un sólido amarillo.

Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 285.

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

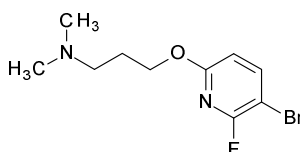


Una solución de *n*-butyllitio (0,693g, 10,83mmol) en *n*-hexano (4,33mL) se agregó a una mezcla agitada de 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (2g, 7,22mmol) y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,014g, 10,83mmol) en THF (20mL) a -78°C durante un período de 20 minutos en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó

con una solución de NaHCO_3 saturada y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante FCC, gradiente de elución de 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (2,50g, 107%). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 325.

5

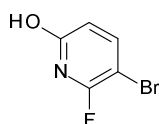
3-(5-Bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina



Se agregó (E)-Diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (15,80g, 78,13mmol) gota a gota a 3-(dimetilamino)propan-1-ol (8,06g, 78,13mmol), 5-bromo-6-fluoropiridin-2-ol (10g, 52,09mmol) y trifenilfosfina (20,49g, 78,13mmol) en DCM (150mL) y se enfrió hasta 0-5°C en una atmósfera inerte. La solución resultante se agitó a t.a. durante 16 h y luego se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y el sólido se eliminó mediante filtración y se descartó. El filtrado se acidificó con cloruro de hidrógeno en dioxano. El sólido se recogió por filtración y luego se disolvió en una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (200mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar el material deseado (9,00g, 62,3%). *Espectro de NMR*: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,89 - 1,98 (2H, m), 2,26 (6H, s), 2,34 (2H, t), 4,30 (2H, t), 6,53 (1H, d), 7,74 (1H, t). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 277.

20

5-Bromo-6-fluoropiridin-2-ol

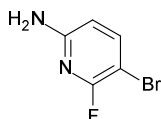


Se agregó una solución de nitrito de sodio (21,67g, 314,13mmol) en agua (150mL) gota a gota a una mezcla agitada de 5-bromo-6-fluoropiridin-2-amina (50g, 261,78mmol) y ácido sulfúrico (1,2mL, 22,51mmol) en agua (750mL) a 0-5°C. La suspensión resultante se agitó durante 48 h a t.a. y luego el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (200mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (40,0g, 80%) como un sólido amarillo pálido que se utilizó sin purificación adicional. *Espectro de NMR*: ^1H NMR

25

(300MHz, DMSO-d₆) δ 6,55 (1H, d), 8,00 (1H, t), 11,71 (1H, bs). *Espectro de masa: m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 192.

5-bromo-6-fluoropiridin-2-amina



Se agregó NBS (50,0g, 280,99mmol) lentamente a 6-fluoropiridin-2-amina (30g, 267,61mmol) en MeCN (300mL), se enfrió a 10-20°C durante un período de 30 minutos.

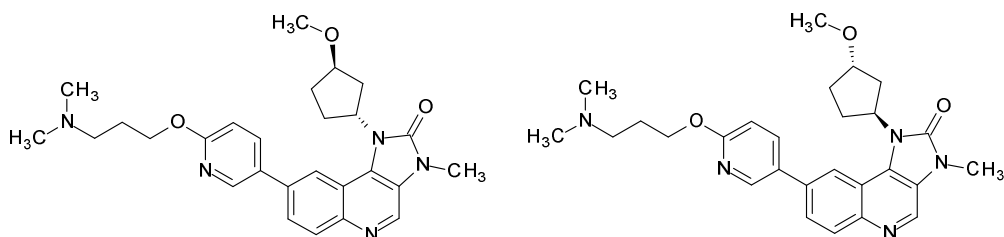
La solución resultante se agitó a t.a. durante 60 minutos y luego se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, el precipitado se recogió mediante

filtración, se lavó con agua (200 mL) y se secó al vacío para proporcionar el material deseado (50,0g, 98%) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional.

Espectro de NMR: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 6,29 (1H, d), 6,57 (2H, bs), 7,65 (1H, t). *Espectro de masa: m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 191.

Ejemplos 25 y 26

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



Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (26,1mg, 0,03mmol) a 8-bromo-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (250mg, 0,66mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (244mg,

0,80mmol) y Cs_2CO_3 (433mg, 1,33mmol) en 1,4-dioxano (20mL) y agua (5mL) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (25mL), se extrajo con DCM (2 x 50mL), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar residuo amarillo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ sílice, 19mm de diámetro, 150mm de longitud), utilizando mezclas polares de agua en disminución (con 0,1% ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el material deseado como una mezcla racémica (75mg, 53,3%) como un sólido blanco. La optimización en la columna Agilent 1100, AD, (20 micrones μm sílice, 4,6mm de diámetro, 250mm de longitud) mostró que MeCN/MeOH/TEA, 95/05/0,1 proporcionaría la mejor separación. Este método se utilizó para la purificación HPLC preparativa. La mezcla racémica (130mg, 0,27mmol) se disolvió en EtOH (10 mL) y se separó utilizando HPLC preparativa en una columna AD (20 μm sílice, 50mm de diámetro, 250mm de longitud), y se necesitaron dos inyecciones para preparar la muestra entera. Las fracciones mezcladas se sometieron a una segunda separación utilizando el método anterior y las fracciones que contenían los enantiómeros puros deseados se evaporaron para proporcionar los materiales deseados. Este método proporcionó fracciones mezcladas que se volvieron a purificar utilizando las mismas condiciones. Las fracciones que contenían los isómeros separados se evaporaron a sequedad:

Ejemplo 25: Isómero 1 (58 mg).

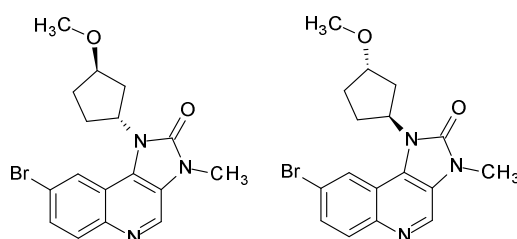
Espectro de NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,87 - 1,98 (1H, m), 2,04 (3H, dt), 2,33 (8H, s), 2,47 - 2,64 (3H, m), 2,72 (1H, ddd), 3,36 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,09 - 4,21 (1H, m), 4,43 (2H, t), 5,59 (1H, q), 6,88 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 8,22 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,70 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 476.

Ejemplo 26: Isómero 2 (58 mg).

Espectro de NMR: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,94 (1H, m), 1,99 - 2,11 (3H, m), 2,32 (8H, s), 2,46 - 2,64 (3H, m), 2,66 - 2,83 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,17 (1H, m), 4,43 (2H, t), 5,44 - 5,72 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,80 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 8,22 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,70 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 476.

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

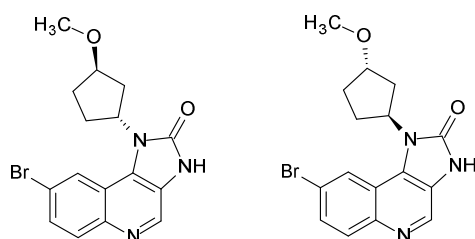
5 **Intermedio O1: 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)**



Una mezcla de ácido 6-bromo-4-[[1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-
 10 carboxílico: ácido 6-bromo-4-[[1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico
 (mezcla 1:1) (13g, 35,8mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1,16g, 3,60mmol),
 yodometano (7,645g, 53,86mmol) e hidróxido de sodio (2,15g, 53,75mmol) en DCM
 (600mL) y agua (380mL) se agitó a t.a. durante la noche. La solución resultante se
 concentró al vacío para eliminar los productos orgánicos y los sólidos se recogieron por
 15 filtración, se lavaron con agua (5x10mL) y se secaron en horno al vacío para proporcionar
 el material deseado (mezcla racémica) (9,8g, 73%) como un sólido blancuzco. *Espectro de*
NMR: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,81-1,87 (1H, m), 2,33-2,51 (4H, m), 2,45-2,51
 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,49 (3H, s), 4,02-4,21 (1H, m), 5,40 (1H, p), 7,73 (1H, dd), 7,98
 (1H, d), 8,35 (1H, d), 8,91 (1H, s). *Espectro de masa*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 375,9.

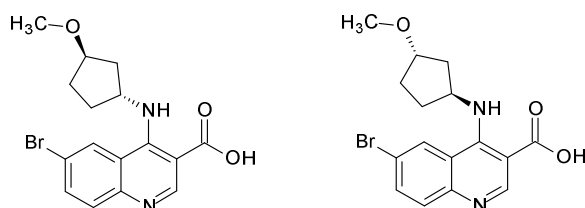
20

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



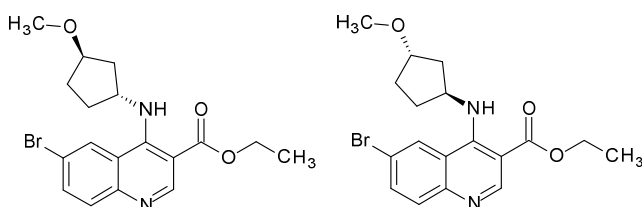
Una mezcla de ácido 6-bromo-4-[[*(1R,3R)*-3-metoxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico: ácido 6-bromo-4-[[*(1S,3S)*-3-metoxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1) (17g, 46,54mmol), trietilamina (14,1g, 139,34mmol) en DMF (270mL) se agitó a t.a. durante 1 h. Se agregó fosforazidato de difenilo (25,6g, 93,02mmol) gota a gota con agitación y la solución se agitó a t.a. durante 20 minutos adicionales antes de calentarse hasta 60°C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (300 mL), los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (como una mezcla racémica) (13g, 77%) como un sólido blancuzco. *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 362,2.

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



Se agregó 2N de hidróxido de sodio (150mL) a una mezcla de etil 6-bromo-4-[[*(1R,3R)*-3-metoxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato: etil 6-bromo-4-[[*(1S,3S)*-3-metoxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato (mezcla 1:1) (18,6g, 47,2mmol) en MeOH (500mL) y agua (100mL) y la solución resultante se agitó durante 15 h a t.a. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (300 mL). El valor pH de la solución se ajustó a 5 con 2N de ácido clorhídrico, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado (como una mezcla racémica) (17,1g) como un sólido blancuzco. *Espectro de NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,60-1,71 (2H, m), 1,81-1,88 (1H, m), 1,96-2,02 (1H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,91-3,96 (1H, m), 4,51-4,72 (1H, m), 7,77 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,85 (1H, s), 13,30 (1H, bs). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 365,2.

Intermedio O4: Etil 6-bromo-4-[[[(1R,3R)-3-metoxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato: etil 6-bromo-4-[[[(1S,3S)-3-metoxyciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato (mezcla 1:1)



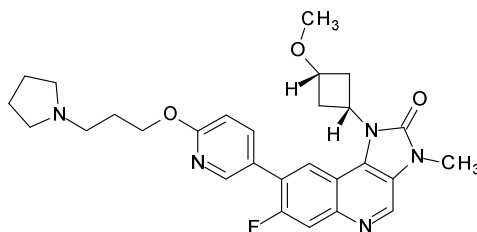
- 5 Una mezcla de etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato (15g, 47,69mmol), (trans)-3-metoxyciclopentan-1-amina (mezcla racémica) (8,09g, 26,68mmol) y DIPEA (19,68g, 152,27mmol) en DMA (100mL) se agitó a 80°C durante 4 h en una atmósfera inerte. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (500mL), los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno a presión reducida para proporcionar el material
- 10 deseado (como una mezcla racémica) (18,6 g) como un sólido pardo claro. *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 393, 395.

La preparación de etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato se describió anteriormente.

15

Ejemplo 27

- 20 **7-Fluoro-1-(cis-3-metoxyciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona**



- Se agregó 3-(Pirrolidin-1-il)propan-1-ol (46,9mg, 0,36mmol) a hidruro de sodio (29,1mg, 1,21mmol) en THF (4mL) a t.a. durante un período de 20 minutos. Se agregó 7-Fluoro-8-
- 25 (6-fluoropiridin-3-il)-1-(cis-3-metoxyciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

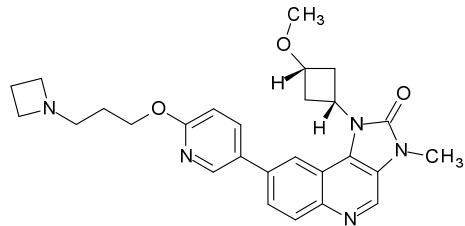
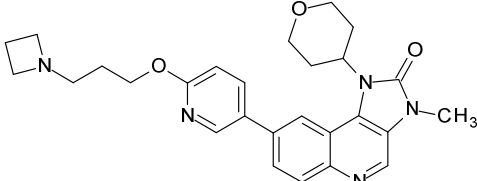
(120mg, 0,30mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 5% MeOH en DCM. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ sílice, 19mm de diámetro, 100mm de longitud),
 5 utilizando mezclas polares de agua en disminución (con 0,1% ácido fórmico) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el material deseado (60,0mg, 38,7%) como un sólido blancuzco. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (300MHz, MeOD) δ 1,90-2,00 (4H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,81-3,00 (8H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,6 (3H, s), 3,85-3,96 (1H,
 10 m), 4,48 (2H, t), 5,00-5,13 (1H,m), 6,88 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,43-8,50 (2H, m), 8,83 (1H, s)

Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 506.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga utilizando el alcohol apropiado
 15 y el intermedio de piridil fluoro apropiado.

Ejemplo	Estructura	Nombre
28*		1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
29		3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
30		3-metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

Ejemplo	Estructura	Nombre
31		3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
32		3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
33*		1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
34		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-[(3R)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;
35**		1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
36*		1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
37**		3-metil-1-(oxan-4-il)-8-[6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)piridin-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

Ejemplo	Estructura	Nombre
38**		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-1-(cis-3-metoxiciclobutil)-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
39*		8-[6-[3-(azetidin-1-il)propoxi]piridin-3-il]-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona;

* La reacción se realizó en DMF entre 0°C y t.a.

** La reacción se realizó en DMA a 50°C.

- 5 **Ejemplo 28:** *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,67-1,96 (6H, m), 2,44-2,55 (6H, m), 2,78-3,03 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,84-3,88 (1H, m), 4,38 (2H, t), 5,13 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,12 (1H, dd), 8,20 (1H, dd), 8,43 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,88 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 488.
- 10 **Ejemplo 29:** *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,68 - 1,86 (6H, m), 1,95 (2H, p), 2,10-2,19 (1H, d), 2,51 - 2,75 (7H, m), 3,35-3,49 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,08-4,18 (1H, m), 4,22 (1H, t), 4,38 (2H, t), 4,90-5,03 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,15-8,20 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,90 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 488.
- 15 **Ejemplo 30:** *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,67-1,73 (4H, m), 1,90-1,98 (4H, m), 2,39-2,46 (4H, m), 2,54-2,61 (2H, m), 2,72 (2H, ddd), 3,52 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,06 (2H, dd), 4,38 (2H, t), 5,13-5,16 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 8,67 (1H, d), 8,91 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 488.
- 20

Ejemplo 31: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,38-1,50 (6H, m), 1,83-1,95 (4H, m), 2,13-2,18 (1H, m), 2,35-2,43 (6H, m), 2,62-2,75 (1H, m), 3,38-3,44 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,94 (1H, d), 4,13-4,27 (2H, m), 4,35 (2H, t), 4,90-5,02 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,13-8,18 (2H, m), 8,34 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,90 (1H, s).

5 *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502.

Ejemplo 32: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,35-1,58 (6H, m), 1,85-1,98 (4H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,21-2,50 (6H, m), 2,60 – 2,80 (1H, m), 3,33-3,48 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,89-3,97 (1H, m), 4,10-4,28 (2H, m), 4,30-4,38 (2H, m), 4,90 -5,08 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,93-8,0 (1H, m), 8,13-8,22 (2H, m), 8,35 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,94 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502,3.

10

Ejemplo 33: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,32-1,45 (2H, m), 1,45-1,51 (4H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,31-2,51 (6H, m), 2,81-2,83(2H, m), 2,97-3,11 (2H, m), 3,19 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,84-3,91 (1H, m), 4,36 (2H, t), 5,10-5,17 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,43 (1H, s), 8,68 (1H, d), 8,89 (1H,s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502.

15

Ejemplo 34: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,78-1,85 (4H, m), 2,05-2,18 (3H, m), 2,66-2,80 (3H, m), 3,36-3,49 (8H, m), 3,94 (1H, d), 4,12-4,35 (2H, m), 4,38 (2H, t), 4,94-4,98 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,92 (1H, d), 8,13-8,20 (2H, m), 8,33 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,90 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474,3.

20

Ejemplo 35: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1,64 - 1,75 (4H, m), 1,94 (2H, p), 2,45 (3H, d), 2,53 - 2,58 (3H, m), 2,75 - 2,88 (2H, m), 2,94 - 3,08 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,87 (1H, p), 4,39 (2H, t), 5,08 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 8,09 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 8,43 (1H, d), 8,65 (1H, s), 8,67 (1H, d), 11,50 (1H, s). m/z : ES $^+$ [M+H] $^+$ 474. *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 474.

25

Ejemplo 36: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 1,38 (2H, d), 1,46-1,53 (4H, m), 1,85-1,92 (4H, m), 2,27-2,42 (6H, m), 2,67-2,80 (2H, m), 3,52 (2H, t), 4,08 (2H,

30

dd), 4,33 (2H, t), 5,10 (1H, p), 6,97 (1H, d), 7,93 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,65 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 488.*

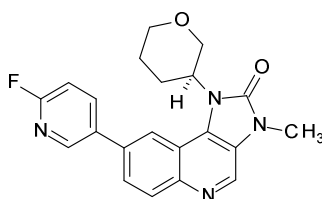
Ejemplo 37: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (2H, d), 1,50 (4H, q), 1,92 (4H, dq), 2,3 - 2,45 (6H, m), 2,66 - 2,8 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,59 (2H, t), 4,07 (2H, dd), 4,37 (2H, t), 5,09 - 5,2 (1H, m), 6,96 - 6,99 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 8,15 (1H, d), 8,18 - 8,21 (1H, m), 8,44 (1H, s), 8,66 (1H, d), 8,90 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 502,46.*

Ejemplo 38: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,74 (2H, p), 1,96 (2H, p), 2,47 (2H, t), 2,78 - 2,87 (2H, m), 3,01 (2H, qd), 3,10 (4H, t), 3,21 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,87 (1H, p), 4,35 (2H, t), 5,08 - 5,18 (1H, m), 6,93 - 6,97 (1H, d), 7,92 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,18 - 8,21 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,65 - 8,68 (1H, m), 8,88 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474,43.*

Ejemplo 39: *Espectro de NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,74-1,78(2H, m), 1,81-1,93(2H, m), 2,00-2,09(2H, m), 2,65-2,77(4H, m), 3,31-3,36(4H, m), 3,51 (3H, s), 3,58(2H, t), 4,04-4,09(2H, m), 4,34(2H, t), 5,14 (1H, p), 6,97(1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 8,20(1H, dd), 8,22(1H, s), 8,66 (1H, d), 8,90(1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.*

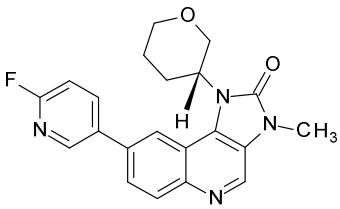
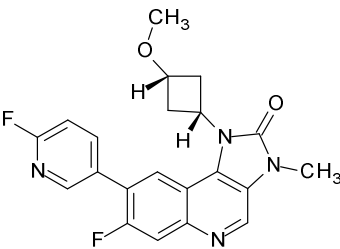
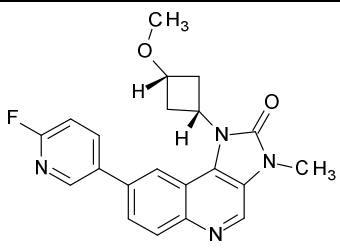
Los intermedios de fluoro necesarios para los **Ejemplos 27-39** ya se describieron o se prepararon a partir de intermedios de bromo apropiados tal como se describe a continuación:

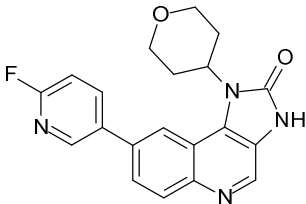
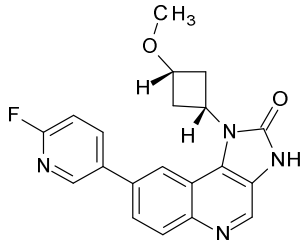
Intermedio P: 8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona



Se agregó $\text{pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,160g, 0,14mmol) a 8-bromo-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (1g, 2,76mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,506g, 3,59mmol) y Cs_2CO_3 (1,799g, 5,52mmol) en 1,4-dioxano (23mL) y agua (3mL) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100°C durante 3 h y luego se dejó enfriar y el
 5 solvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante FCC, gradiente de elución de 0 a 7% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado (0,905g, 87%) como un sólido amarillo. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,83-1,86 (2H, m), 2,15-2,19 (1H, m), 2,49-2,64 (1H, m), 3,38-3,41 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,93 (1H, d), 4,15-4,26 (2H,m), 4,91-5,10 (1H,m), 7,42 (1H, dd), 7,96 (1H,dd),
 10 8,13 (1H, d), 8,38 (1H,s), 8,44 (1H, td), 8,72 (1H,d), 8,96 (1H,s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 379,1.

Los siguientes intermedios de fluoro se prepararon de forma análoga a partir de ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico y los intermedios de bromo apropiados, cuya síntesis ya se
 15 describió:

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

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio T **		8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(oxan-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio U ***		8-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(cis-3-metoxyciclobutil)-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

* La reacción se agitó a 80°C durante 2 h.

**La reacción se realizó utilizando cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) como el catalista y se agitó a 90°C durante 2 h.

*** La reacción se realizó con una mezcla 1:2 de tetracloropaladato de sodio y ácido 3-(di-terc-butilfosfino)propano-1-sulfónico (0,05 M en agua) como el catalista y ligando y K₂CO₃ como la base. La reacción se agitó a 80°C durante 3 h.

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

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

20 **Intermedio S:** *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2,83 (2H, s), 3,01 (2H, d), 3,20 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,86 (1H, s), 5,07 - 5,18 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,96

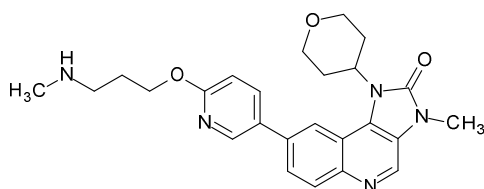
(1H, d), 8,16 (1H, d), 8,49 (2H, d), 8,75 (1H, s), 8,92 (1H, s). *Espectro de masa: m/z* (ES+)[M+H]⁺ = 379.

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

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

Ejemplo 40

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



Se agregó hidruro de sodio (50,7mg, 2,11mmol) a *terc*-butil (3-hidroxi)propil(metil)carbamato (200mg, 1,06mmol) en DMF (5mL) a t.a al aire. La solución resultante se agitó durante 1 h y luego se agregó 8-(6-fluoropiridin-3-il)-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (200mg, 0,53mmol) y la solución resultante se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (5 x 20mL), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3x50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para proporcionar un sólido blanco (262mg, 91%). Este material se disolvió en DCM (10 mL) y se agregó TFA (5mL, 64,90mmol) La reacción se agitó a t.a. durante 1 h y luego se eliminó el solvente al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5μm sílice, 19mm de diámetro, 150mm de longitud), utilizando mezclas polares de agua en disminución (con 0,1% NH₄HCO) y MeCN como

eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el material deseado (60,0mg, 27,7%) como un sólido blanco. *Espectro de NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,86-1,94 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,08 (2H, t), 2,71 (2H, dd), 3,52 (3H, s), 3,58 (2H, t), 4,05 (2H, dd), 4,36 (2H, t), 5,15 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,90 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a partir de *terc*-butil (3-hidroxipropil)(metil)carbamato y el intermedio de fluoro apropiado.

Ejemplo	Estructura	Nombre
41		3-metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona
42		1-(<i>cis</i> -3-metoxiciclobutil)-3-metil-8-[6-(3-metilaminopropoxi)piridin-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
43*		3-metil-8-[6-[3-(metilamino)propoxi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

* La reacción inicial de desprotonación y desplazamiento se realizó en THF.

Ejemplo 41: *Espectro de NMR*: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,79-1,84 (2H, m), 2,06-2,21 (3H, m), 2,67 (3H, s), 2,68-2,80 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,40-3,60 (5H, m), 3,94 (1H, d), 4,12-4,25 (2H, m), 4,43 (2H, t), 5,20 (1H, p), 7,08 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,19-8,28 (1H, m), 8,40 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,06 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 448,2.

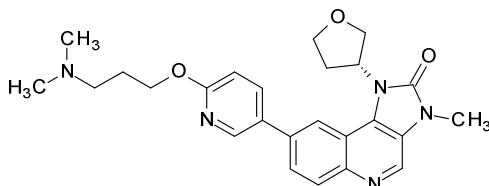
Ejemplo 42: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,82-1,92 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,77-2,88 (2H, m), 3,00 (2H, q), 3,21 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,87 (1H, p), 4,38 (2H, t), 5,10 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,91 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,89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

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

La preparación de los intermedios de fluoro requeridos para los **ejemplos 40-43** ya se describieron.

Ejemplo 44

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



N,N-Dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (106 mg, 0,34 mmol), 2M K_2CO_3 (0,718 mL, 1,44 mmol) y 8-bromo-3-metil-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (100 mg, 0,29 mmol) se suspendieron en dioxano (3 mL) y luego se desgasificaron con nitrógeno. A esta suspensión se le agregó dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (18,72 mg, 0,03 mmol) y la suspensión resultante se calentó en un vial sellado de microondas a 80°C durante 1 h. La reacción se dividió entre agua y DCM y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante FCC, gradiente de elución 0 a 10% amoníaco metanólico en DCM, para proporcionar el compuesto deseado (90 mg). El material deseado puede aislarse como una sal de ácido metanosulfónico disolviendo el material aislado en DCM (10 mL) y luego agregando 1M de ácido metanosulfónico en

DCM (0,201 mL, 0,20 mmol) y agitando la mezcla a t.a. durante 1h. El solvente se eliminó al vacío y el sólido se trituro en Et₂O para proporcionar la sal de ácido metanosulfónico como un sólido de color beige (64,0 mg). *Espectro de NMR* (sal de ácido metanosulfónico): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,08 - 2,24 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,33 - 2,46 (1H, m), 2,54 (1H, s), 2,83 (6H, s), 3,18 - 3,29 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,09 - 4,23 (2H, m), 4,27 (1H, td), 4,42 (2H, t), 5,79 - 5,9 (1H, m), 7,00 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 8,26 (1H, dd), 8,61 (1H, d), 8,71 (1H, dd), 8,94 (1H, s), 9,34 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 448.

- Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a partir del intermedio de bromo apropiado.

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

- Ejemplo 45:** *Espectro de NMR* (sal de ácido metanosulfónico): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,11 - 2,21 (2H, m), 2,29 - 2,33 (3H, m), 2,32 - 2,46 (1H, m), 2,52 - 2,6 (1H, m), 2,83 (6H, s), 3,21 - 3,28 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,91 (1H, td), 4,12 - 4,23 (2H, m), 4,27 (1H, td), 4,42 (2H, t), 5,79 - 5,9 (1H, m), 7,00 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 8,16 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,61 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,94 (1H, s), 9,33 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 448.

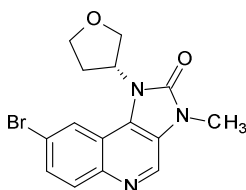
Ejemplo 46: *Espectro de NMR* (base libre): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (3H, d), 1,92 - 2,01 (1H, m), 2,01 - 2,11 (1H, m), 2,34 (6H, s), 2,43 (1H, dd), 2,51 - 2,61 (2H, m), 2,73 (1H, dd), 3,24 (2H, pd), 3,58 (3H, s), 5,31 - 5,41 (1H, m), 5,43 - 5,53 (1H, m),

6,89 (1H, dd), 7,78 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 8,18 – 8,22 (1H, m), 8,32 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,69 (1H, s). *Espectro de NMR* (sal de ácido metanosulfónico): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,76 - 2,01 (2H, m), 2,08 - 2,22 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,41 - 2,49 (2H, m), 2,83 (6H, s), 3,09 (2H, pd), 3,18 - 3,28 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,42 (2H, t), 5,51 (1H, p),
 5 7,01 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 8,13 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,69 (1H, dd), 8,89 (1H, s), 9,34 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 432.

Los intermedios de bromo requeridos para la preparación de los **ejemplos 44-46** se prepararon tal como se describe a continuación:

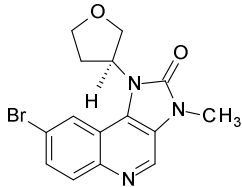
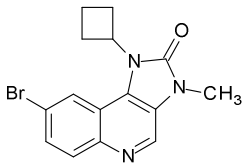
10

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



Se agregó bromuro de tetrabutilamonio (0,222 g, 0,69 mmol) a 8-bromo-1-[(3R)-
 15 tetrahydrofuran-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (2,3 g, 6,88 mmol), yoduro de metilo (1,291 mL, 20,65 mmol) y NaOH (0,551 g, 13,77 mmol) en DCM (65 mL) y agua (39 mL) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 2 a 5% MeOH en DCM para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo (1,80g,
 20 75%). *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2,41-2,49 (1H, m), 2,59-2,65 (1H, m), 3,62 (3H, s), 4,00-4,06 (1H, m), 4,21-4,48 (2H, m), 4,49-4,52 (1H, m), 5,69-5,77 (1H, m), 7,69 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,74 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 350.

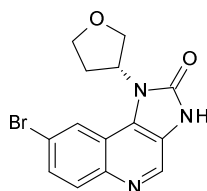
25 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a partir del intermedio apropiado.

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

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

Intermedio X1: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$) δ 1,95 - 2,12 (2H, m),
 10 2,52 - 2,59 (2H, m), 3,17 - 3,28 (2H, m), 3,59 (3H, s), 5,18 - 5,27 (1H, m), 7,8 (1H, d),
 8,02 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,70 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES $^+$)[M+H] $^+$ = 332.

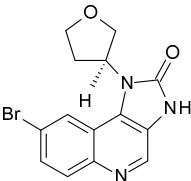
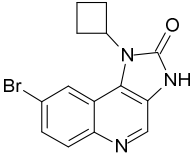
Intermedio V2: 8-Bromo-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se agregó trietilamina (2,60 mL, 18,69 mmol) a ácido 6-bromo-4-[[[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]amino]quinolina-3-carboxílico (2,1 g, 6,23 mmol) en DMF (30 mL) y la mezcla
 resultante se agitó a t.a. durante 1 h. Se agregó fosforazidato de difenilo (3,43g, 12,46
 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se
 20 diluyó con agua (300 mL) y los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el
 material deseado como un sólido amarillo (2,0 g, 96%). *Espectro de NMR:* ^1H NMR

(300MHz, DMSO- d_6) δ 2,42-2,45 (2H, m), 3,85-3,90 (1H, m), 4,05-4,16 (2H, m), 4,16-4,25 (1H, m), 5,62-5,72 (1H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,68 (1H, s), 8,73 (1H, s), 11,84 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 334.*

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a partir del intermedio apropiado.

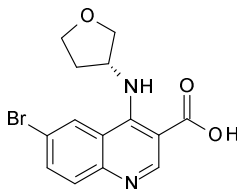
Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio W2		8-bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona
Intermedio X2		8-bromo-1-ciclobutil-3H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

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

10

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

Intermedio V3: **Ácido 6-Bromo-4-[[[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]amino]quinolina-3-carboxílico**



15

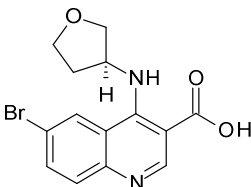
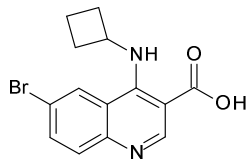
Se agregó hidróxido de sodio (0,657 g, 16,43 mmol) a etil 6-bromo-4-[[[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]amino]quinolina-3-carboxilato (3g, 8,21 mmol) en THF (60 mL) y agua (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. El componente acuoso se eliminó a presión reducida y la solución restante se ajustó hasta pH 6 con 2M de HCl. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno para proporcionar el

20

material deseado como un sólido blanco (2,1 g, 76%). *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 2,05-2,08 (1H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 3,72-3,93 (4H, m), 4,83-5,01 (1H, m) 7,09 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,55 (1H, s), 8,95 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 339.

5

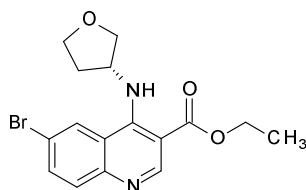
Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a partir del intermedio apropiado.

Intermedio	Estructura	Nombre
Intermedio W3		Ácido 6-bromo-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]amino]quinolina-3-carboxílico
Intermedio X3		Ácido 6-bromo-4-(ciclobutilamino)quinolina-3-carboxílico

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

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

20 **Intermedio V4: Etil 6-bromo-4-[[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]amino]quinolina-3-carboxilato**



Se agregó DIPEA (7,77 mL, 44,51 mmol) a etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato (3,5 g, 11,13 mmol) y (*R*)-tetrahidrofuran-3-amina (1,939 g, 22,25 mmol) en DMF (40 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, filtró y el sólido se secó en un horno para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (3,00 g, 73,8 %). *Espectro de NMR*: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 1,35 (3H, t), 1,96-2,01 (1H, m), 2,33-2,38 (1H, m), 3,73 (2H, m), 3,94 (2H, m), 4,67 (1H, m), 7,77-7,89 (2H, m), 8,50 (1H, s), 8,75 (1H, d), 8,87 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a partir del intermedio apropiado.

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

* La reacción se agitó a 60°C durante 16 h.

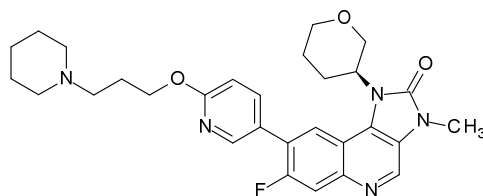
Intermedio W4: *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,45 (3H, t), 2,12 - 2,19 (1H,m), 2,48 - 2,55 (1H, m), 3,87 - 4,04 (2H, m), 4,12 (2H, td), 4,43 (2H, q), 4,76 - 4,86 (1H, m), 7,80 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,34 (1H, d), 9,14 (1H, s), 9,64 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 365.

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

- 5 La preparación de etil 6-bromo-4-cloroquinolina-3-carboxilato se describió anteriormente.

Ejemplo 47

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

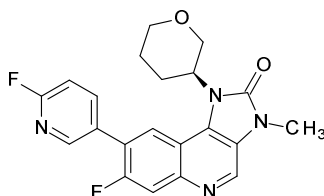


10

- Se agregó 3-(Piperidin-1-il)propan-1-ol (43,4 mg, 0,30 mmol) en THF (0,5 mL) gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio (24,22 mg, 0,61 mmol) en THF (0,5 mL) a t.a. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos en nitrógeno y luego se agregó 7-fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 mL), se lavó dos veces con agua (20 mL), la capa orgánica se secó sobre Mg SO_4 , se filtró y evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 4% 2N de amoníaco metanólico en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (80 mg, 61,0 %). El material aislado (79 mg) se disolvió en DCM (2 mL) y se agregó ácido metanosulfónico (16,07 mg, 0,17 mmol) en DCM. La solución se evaporó a sequedad para proporcionar la sal de ácido metanosulfónico del material deseado como un sólido amarillo pálido (97 mg). *Espectro de NMR* (sal de ácido metanosulfónico): ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 (1H, dd), 1,55 - 1,92 (6H, m), 2,06 - 2,26 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,59 - 2,77 (1H, m), 2,82 - 3,03 (2H, m), 3,19 - 3,29 (2H, m), 3,38 (2H, td), 3,49 (5H, s), 3,84 - 3,95 (1H, m), 4,12 (1H, dd), 4,19 (1H, t), 4,44 (2H, t), 4,76 - 5,07 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,96 (1H, d), 8,11 (1H, dt), 8,26 (1H, d), 8,54 (1H, s), 8,95 (1H, s), 9,01 (1H, s). *Espectro de masa* m/z (ES^+)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 520,2
- 15
- 20
- 25

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

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

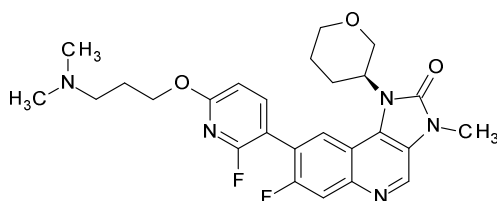


8-Bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (250 mg, 0,66 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (120 mg, 0,85 mmol) y 2M de K₂CO₃ (1 mL, 2,00 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (3 mL), se desgasificaron y luego se agregó [Pd-118] (22 mg, 0,03 mmol). La reacción se calentó hasta 80°C durante 1 h en nitrógeno y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 x 25ml), salmuera, la fase orgánica se secó sobre Mg SO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 4% 2N de amoníaco metanólico en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blancuzco (205 mg, 79 %). *Espectro de NMR*: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,71 - 1,87 (2H, m), 2,14 (1H, d), 2,57 - 2,76 (1H, m), 3,32 - 3,42 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,90 (1H, d), 4,06 - 4,16 (1H, m), 4,21 (1H, t), 4,79 - 5,1 (1H, m), 7,36 - 7,54 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,37 (1H, tt), 8,62 (1H, s), 8,95 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 397.

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

Ejemplo 48

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



Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (103 mg, 0,13 mmol) a 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (468 mg, 1,44 mmol), 8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-[(3*S*)-oxan-3-il]imidazo[5,4-*c*]quinolin-2-ona (500 mg, 1,32 mmol) y carbonato de cesio (1285 mg, 3,95 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (2,5 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 h y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó dos veces con agua (50 mL), la capa orgánica se secó sobre Mg SO₄, se filtró y evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 4% 2N de amoníaco metanólico en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (130 mg, 19,87 %). El material puede aislarse también como la sal de ácido metanosulfónico disolviendo en DCM y tratando con 1-1,1 equivalentes de ácido metanosulfónico y luego concentrando la mezcla al vacío y triturando el residuo con Et₂O. *Espectro de NMR* (base libre): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,77 (2H, t), 1,89 (2H, p), 2,11 (1H, d), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,54 - 2,72 (1H, m), 3,33 - 3,42 (1H, m), 3,49 (3H, s), 3,89 (1H, d), 4,08 (1H, dd), 4,23 (1H, t), 4,33 (2H, t), 4,85 (1H, s), 6,98 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 8,11 - 8,24 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,93 (1H, s). *Espectro de NMR* (sal de ácido metanosulfónico): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,66 – 1,89 (2H, m), 2,04 – 2,26 (3H, m), 2,31 (3H, s), 2,59 – 2,7 (1H, m), 2,84 (6H, d), 3,22 – 3,43 (3H, m), 3,50 (3H, s), 3,88 (1H, d), 4,03 – 4,15 (1H, m), 4,22 (1H, t), 4,39 (2H, t), 4,85 (1H, t), 7,01 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,17 – 8,26 (1H, m), 8,30 (1H, d), 8,96 (1H, s), 9,35 (1H, s). *Espectro de masa*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 498.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a partir de los intermedios apropiados.

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

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

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

Ejemplo 50: *Espectro de NMR* (base libre): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1,89 (2H, p), 2,16 (6H, s), 2,36 (3H, t), 2,52 - 2,6 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,79 - 3,98 (1H, m), 4,04 - 4,18 (2H, m), 4,21 (1H, td), 4,31 (2H, t), 5,76 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 7,81 (1H, dt), 8,13 (1H, d), 8,20 (1H, dd), 8,57 (1H, d), 8,94 (1H, s). *Espectro de NMR* (sal de ácido metanosulfónico): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2,1 - 2,25 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,35 - 2,44 (1H, m), 2,53 - 2,61 (1H, m), 2,85 (6H, d), 3,26 (2H, s), 3,57 (3H, s), 3,81 - 3,98 (1H, m), 4,07 - 4,17 (2H, m), 4,19 - 4,29 (1H, m), 4,39 (2H, t), 5,71 - 5,9 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,91 (1H,

d), 8,20 (1H, d), 8,27 (1H, dd), 8,65 (1H, s), 9,06 (1H, s), 9,40 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 466.

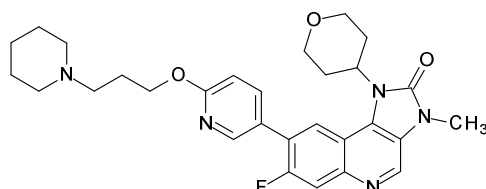
Ejemplo 51: *Espectro de NMR* (base libre): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,79 - 1,95 (4H, m), 2,16 (6H, s), 2,37 (2H, t), 2,4 - 2,49 (2H, m), 3,07 (2H, td), 3,50 (3H, s), 4,32 (2H, t), 5,40 (1H, p), 6,95 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,22 (1H, dd), 8,44 (1H, s), 8,90 (1H, s). *Espectro de NMR* (sal de ácido metanosulfónico): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,78 - 1,99 (2H, m), 2,08 - 2,23 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,38 - 2,48 (2H, m), 2,84 (6H, s), 3,01 - 3,14 (2H, m), 3,2 - 3,29 (2H, m), 3,51 (3H, s), 4,38 (2H, t), 5,28 - 5,58 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,83 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,23 - 8,39 (1H, m), 8,46 (1H, s), 8,94 (1H, s), 9,38 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 450.

Ejemplo 52: *Espectro de NMR* (base libre): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,83 - 1,96 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,36 (2H, t), 3,53 (3H, s), 4,32 (2H, t), 5,01 (2H, dd), 5,25 (2H, t), 5,95 - 6,24 (1H, m), 6,94 (1H, dd), 7,82 (1H, dt), 8,13 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 8,39 (1H, s), 8,95 (1H, s). *Espectro de NMR* (sal de ácido metanosulfónico): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2,09 - 2,25 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,85 (6H, s), 3,22 - 3,29 (2H, m), 3,55 (3H, s), 4,39 (2H, t), 4,95 - 5,14 (2H, m), 5,26 (2H, t), 6,10 (1H, p), 6,98 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,25 (1H, dd), 8,45 (1H, s), 9,01 (1H, s), 9,36 (1H, s) *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H]⁺ = 452.

La 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina utilizada para estos ejemplos se preparó directamente antes del uso tratando 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (1 equiv) con 4,4,4',4'-5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2 equiv), acetato de potasio (3 equiv) y complejo [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,1 equiv) en 1,4-dioxano a 100°C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar y luego se utilizó directamente en la reacción consiguiente.

La preparación de 3-(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina y los intermedios de bromo requeridos se describieron anteriormente.

Ejemplo 53

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

- 5 Se agregó 3-(Piperidin-1-il)propan-1-ol (0,053 mL, 0,35 mmol) lentamente a una suspensión de hidruro de sodio (31,5 mg, 0,79 mmol) en THF (7 mL) y la solución se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se agregó 7-Fluoro-8-(6-fluoro-3-piridil)-3-metil-1-tetrahidropiran-4-il-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (125 mg, 0,32 mmol) en THF (3 mL) a la mezcla de reacción a través de una jeringa durante un período de 1 minuto y la reacción
- 10 se agitó durante 24 h. La reacción se inactivó con agua, luego se extrajo en DCM, se separó la fase orgánica y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 10% 1M de amoníaco metanólico en DCM y el aceite resultante se trituró con Et₂O para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (92 mg, 56%). *Espectro de NMR*: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1,38 - 1,52 (2H, m), 1,61 (4H, p),
- 15 1,92 (2H, dd), 2,03 (2H, dt), 2,43 (4H, s), 2,47 - 2,58 (2H, m), 2,94 (2H, d), 3,53 - 3,63 (5H, m), 4,22 (2H, dd), 4,42 (2H, t), 5,01 (1H, s), 6,89 (1H, dd), 7,85 - 7,96 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,71 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 520.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a partir de los intermedios

20 apropiados.

Ejemplo	Estructura	Nombre
54*		Sal de ácido metanosulfónico 3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

Ejemplo	Estructura	Nombre
55***		3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
56*****		Sal de ácido metanosulfónico 3-metil-1-(oxetan-3-il)-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
57*****		Sal de ácido metanosulfónico 1-ciclobutil-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidil)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
58 *****		1-ciclobutil-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
59 *****		3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-1-[(3R)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;
60*****		8-[6-[3-(Azetidin-1-il)propoxi]-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona;

* La reacción se agitó a t.a. durante 4 h y luego a 45°C durante 2 h. El material también pudo aislarse como una sal de ácido metanosulfónico disolviendo en DCM, tratando con

ácido metanosulfónico (~1 equiv) y concentrando al vacío y luego triturando el residuo con Et₂O.

** La reacción se agitó a t.a. durante 4 h y luego a 45°C durante 2 h.

*** La reacción se agitó a t.a. durante 4 horas, luego a 45°C durante 2 h. El material
5 también pudo aislarse como una sal de ácido trifluoroacético disolviendo en DCM, tratando con ácido trifluoroacético (~1 equiv) y concentrando al vacío y luego triturando el residuo con Et₂O.

**** La reacción se agitó a 50°C durante la noche. El material también pudo aislarse como una sal de ácido metanosulfónico disolviendo en DCM, tratando con ácido
10 metanosulfónico (~1 equiv) y concentrando al vacío.

***** La reacción se agitó a t.a. durante 3 días.

***** La reacción se agitó a t.a. durante 2 h.

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

20

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

25

Ejemplo 56: *Espectro de NMR* (base libre): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0,07 (1H, m), 1,45 - 1,64 (3H, m), 1,99 (8H, s), 2,42 - 2,64 (3H, m), 2,47 - 2,54 (2H, m), 3,62 (3H, s), 4,41 (3H, s), 5,18 (1H, m), 5,37 (2H, t), 6,08 - 6,18 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 8,24 (1H, d), 8,52 (1H, d), 8,58 (1H, d), 8,75 (1H, s). *Espectro de NMR* (sal de ácido trifluoroacético): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,6 - 1,78 (4H, m), 1,85 (2H, d), 2,14 - 2,23 (2H, m), 2,94 (1H, s), 3,2 - 3,28 (2H, m), 3,51 (2H, d), 3,58 (3H, s), 4,44

30

(2H, t), 5,05 – 5,12 (2H, m), 5,28 (2H, t), 6,23 – 6,31 (1H, m), 7,02 (1H, d), 8,05 – 8,37 (4H, m), 8,60 (1H, s), 8,74 (1H, d), 9,17 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 474.*

5 **Ejemplo 57:** *Espectro de NMR* (base libre): ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1,45 (2H, d), 1,60 (4H, p), 1,86 - 2,12 (4H, m), 2,43 (4H, s), 2,47 - 2,63 (4H, m), 3,24 (2H, pd), 3,58 (3H, s), 4,42 (2H, t), 5,36 (1H, p), 6,89 (1H, dd), 7,77 (1H, dd), 7,90 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,32 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,69 (1H, s). *Espectro de NMR* (sal de ácido trifluoroacético): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (2H, s), 1,58 – 1,76 (4H, m), 1,82
10 – 1,97 (4H, m), 2,14 – 2,28 (2H, m), 2,93 (2H, d), 3,06 – 3,14 (2H, m), 3,21 – 3,29 (2H, m), 3,53 (3H, s), 4,44 (2H, t), 5,51 – 5,58 (1H, m), 6,99 – 7,05 (1H, m), 8,00 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,97 (2H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 472.*

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

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

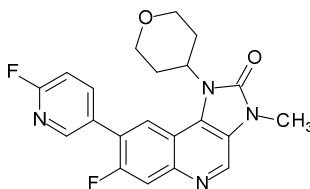
30 **Ejemplo 60:** *Espectro de NMR:* ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,80 (4H, m), 2,10 (3H, m), 2,68 (3H, m), 3,35 (5H, m), 3,49 (3H, m), 3,92 (1H, m), 4,15 (2H, m), 4,33 (2H, m),

4,93 (1H, m), 6,98 (1H, m), 7,91 - 8,89 (6,92H, m).. *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 474,2.

Los intermedios de fluoro requeridos para los **Ejemplos 53 - 60** se describieron

5 anteriormente o se prepararon a partir de los intermedios de bromo apropiados tal como se describe a continuación:

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



10 Ácido (6-Fluoropiridin-3-il)borónico (0,445 g, 3,16 mmol), 8-bromo-7-fluoro-3-metil-1-(oxan-4-il)imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (1g, 2,63 mmol) y 2M de K₂CO₃ (3,95 mL, 7,89 mmol) se suspendieron en dioxano (3 mL) y agua (0,75 mL). La reacción se desgasificó con nitrógeno y luego se agregó dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio(II)

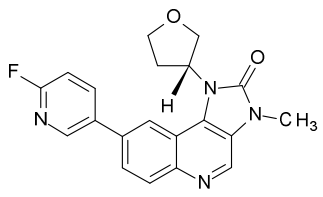
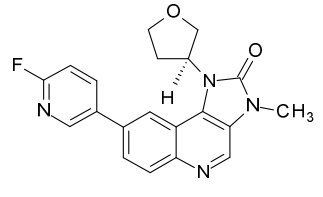
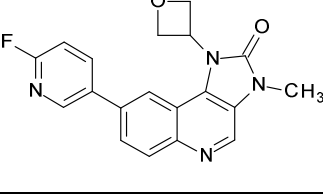
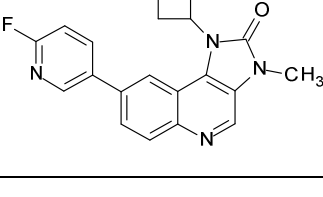
15 (0,086 g, 0,13 mmol) y la reacción se calentó hasta 80°C durante 1 h en el reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con agua y luego se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se separaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 10% amoníaco metanólico en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido de color beige (0,92 g, 88 %).

20 *Espectro de NMR*: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,90 (2H, dd), 2,69 (2H, qt), 3,49 - 3,59 (5H, m), 3,97 - 4,06 (2H, m), 5,08 (1H, tt), 7,38 - 7,45 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,34 - 8,42 (2H, m), 8,61 - 8,65 (1H, m), 8,95 (1H, s). *Espectro de masa* m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 397

Los siguientes intermedios de fluoro se prepararon de forma análoga:

25

Intermedio	Estructura	Nombre
------------	------------	--------

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

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

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

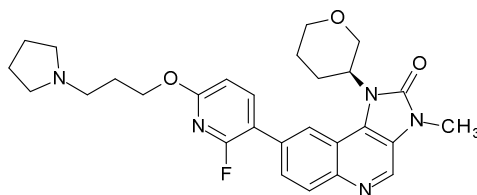
Intermedio G5: *Espectro de NMR:* ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 3,55 (3H, s), 5,07 (2H, dd), 5,28 (2H, t), 6,09 - 6,31 (1H, m), 7,29 - 7,43 (1H, m), 8,02 (1H, dd), 8,18 (1H, d), 8,49 (1H, ddd), 8,56 (1H, d), 8,77 (1H, d), 8,97 (1H, s). *Espectro de masa* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 351

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

La preparación de los intermedios de bromo requeridos para las reacciones anteriores se describieron previamente.

10 Ejemplo 61

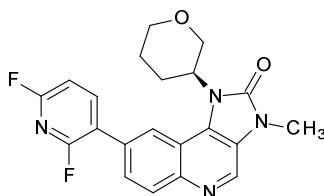
8-[2-Fluoro-6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona



Se agregó una solución de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (0,047 g, 0,36 mmol) en THF (2
 15 mL) lentamente a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,038 g, 0,96 mmol) en THF
 (2,0 mL) y la suspensión resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se agregó una
 solución de 8-(2,6-difluoro-3-piridil)-3-metil-1-[(3S)-tetrahidropiran-3-il]imidazo[4,5-
 c]quinolin-2-ona (0,12 g, 0,34 mmol) en DMF (2 mL) lentamente y la reacción se agitó
 durante la noche. Se agregó agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de
 20 extraerse con EtOAc (50 mL). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera saturada
 (25 mL), se secaron y se evaporaron para proporcionar producto bruto. El producto bruto
 se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 10% (1% NH_3 en MeOH) en DCM, para
 proporcionar el material deseado como un sólido blanco (0,005 g, 4 %). *Espectro de NMR:*
 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0,8 - 0,92 (1H, m), 1,21 - 1,29 (1H, m), 1,88 - 1,97 (2H, m),
 25 1,99 - 2,1 (4H, m), 2,23 (1H, d), 2,26 - 2,36 (2H, m), 2,77 (1H, qd), 2,9 - 3,16 (4H, m),
 3,53 - 3,56 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,98 - 4,09 (1H, m), 4,12 - 4,21 (1H, m), 4,45 (2H, t),
 4,53 (1H, t), 4,9 - 5,01 (1H, m), 6,80 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 8,22 (1H, d),
 8,42 (1H, s), 8,71 (1H, s). *Espectro de masa: m/z* (ES+)[M+H] $^+$ = 506.

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

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

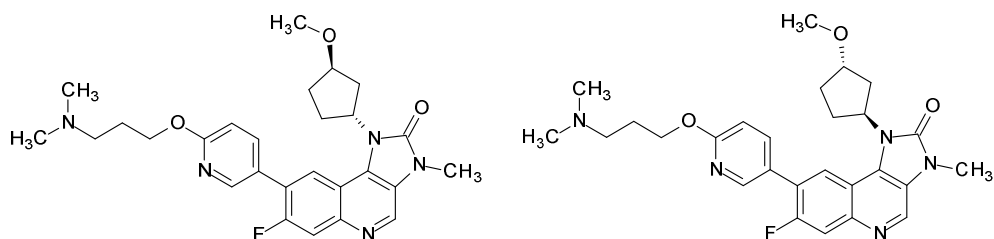


Ácido (2,6-Difluoropiridin-3-il)borónico (158 mg, 0,99 mmol) y 8-bromo-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona (300 mg, 0,83 mmol) se suspendieron en dioxano (8 mL) y 2M de K₂CO₃ (2,071 mL, 4,14 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno y se agregó dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio(II) (27,0 mg, 0,04 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 80 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, luego se lavó con agua (20ml), salmuera y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido pardo (196 mg, 60 %). *Espectro de NMR*: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1,82 (2H, hept), 2,15 (1H, d), 2,55 - 2,67 (1H, m), 3,36 - 3,44 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,92 (1H, d), 4,06 - 4,14 (1H, m), 4,29 (1H, t), 4,91 (1H, ddd), 7,42 (1H, dd), 7,85 - 7,91 (1H, m), 8,19 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,56 (1H, dt), 8,95 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 397.

La preparación de 8-bromo-3-metil-1-[(3S)-oxan-3-il]imidazo[5,4-c]quinolin-2-ona se describió anteriormente.

Ejemplos 62 y 63

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



8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona:

8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona

(mezcla 1:1) (400 mg, 1,01 mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (227 mg, 1,01 mmol) y cloro(2-

diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)

(160 mg, 0,20 mmol) se suspendieron en una mezcla de dioxano (5 mL) y agua (0,5 mL) y se agregó Cs₂CO₃ (661 mg, 2,03 mmol). La reacción se calentó hasta 120°C durante 1 h en el reactor de microondas y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se evaporó a

sequedad y se volvió a disolver en EtOAc (100 mL), se lavó secuencialmente con agua (2 x 20 mL), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, utilizando mezclas polares de agua en disminución (con 0,03% NH₃) y MeCN como eluyentes, para proporcionar el material deseado como una mezcla racémica. La mezcla se purificó por

HPLC quiral preparativa en una columna Chiralpak IA, eluyendo isocráticamente con 10% de alcohol de isopropilo en heptano (modificado con 0,2% de dietilamina) como eluyente para proporcionar los dos isómeros separados.

Ejemplo 62: Isómero 1 (12 mg) *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,73

- 1,85 (1 H, m), 1,84 - 1,96 (2 H, m), 2,09 - 2,26 (9 H, s), 2,35 - 2,50 (4 H, m), 3,21 - 3,26 (3 H, s), 3,45 - 3,58 (3 H, s), 4,05 - 4,14 (1 H, m), 4,33 - 4,42 (2 H, m), 5,45 - 5,56 (1 H, m), 6,97 - 7,04 (1 H, m), 7,90 - 7,98 (1 H, m), 8,01 - 8,09 (1 H, m), 8,26 - 8,33 (1 H, m), 8,48 - 8,54 (1 H, m), 8,91 - 8,96 (1 H, s). *Espectro de masa:* *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 494.

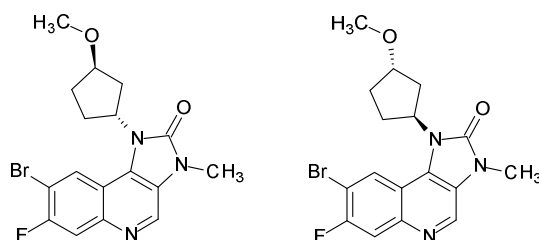
Ejemplo 63: Isómero 2 (12 mg) *Espectro de NMR:* ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,75

- 1,82 (1 H, m), 1,85 - 1,97 (2 H, m), 2,11 - 2,26 (9 H, s), 2,37 - 2,50 (4 H, m), 3,21 - 3,26 (3 H, s), 3,46 - 3,56 (3 H, s), 4,07 - 4,13 (1 H, m), 4,33 - 4,42 (2 H, m), 5,47 - 5,58 (1 H,

m), 6,97 - 7,04 (1 H, m), 7,90 - 7,98 (1 H, m), 8,01 - 8,09 (1 H, m), 8,27 - 8,34 (1 H, m), 8,49 - 8,54 (1 H, s), 8,91 - 8,96 (1 H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 494.

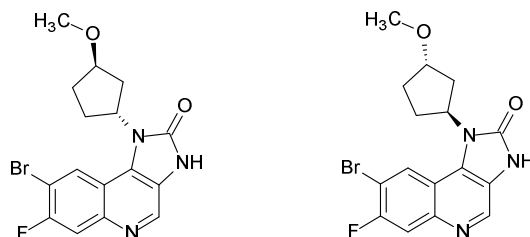
La preparación de 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) se describe a continuación:

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



Una mezcla de 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (2,8 g, 7,33 mmol), hidróxido de sodio (440 mg, 11,00
mmol), bromuro de tetrabutilamonio (240 mg, 0,75 mmol) y yoduro de metilo (1,6 g,
11,27 mmol) en DCM (150 mL) y agua (100 mL) se agitó durante 12 h a t.a. La mezcla
resultante se concentró al vacío y el residuo se trituyó con agua. Los sólidos se recogieron
por filtración y se secaron para proporcionar el material deseado como un sólido blanco
(2,5 g, 86%). *Espectro de NMR*: ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,76 - 1,86 (1H, m),
2,11 - 2,32 (4H, m), 2,41 - 2,44 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,30 (3H, s), 4,12 - 4,15 (1H, m),
5,38 - 5,45 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,94 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z
(ES+)[M+H]⁺ = 394.

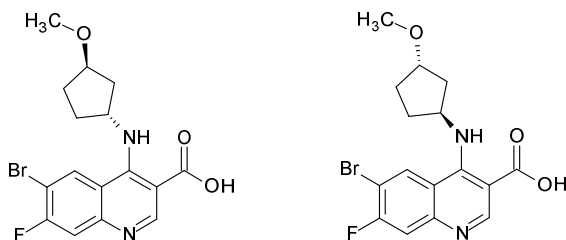
**Intermedio Y2: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona y 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)**



Una mezcla de ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1R,3R)*-3-metoxíciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico: ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1S,3S)*-3-metoxíciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1) (2,9 g, 7,53 mmol) y trietilamina (2,3 g, 22,73 mmol) en DMA (20 mL) se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se agregó fosforazidato de difenilo (2,5g, 9,09 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar y los sólidos se recogieron por filtración. El sólido se secó en un horno a presión reducida para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (2,8 g, 97%).

Espectro de NMR: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,78 - 1,88 (1H, m), 2,11 – 2,31 (4H, m), 2,41 - 2,45 (1H, m), 3,27 (3H, s), 4,08 – 4,15 (1H, m), 5,34 – 5,39 (1H, m), 7,92 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,68 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 380.

Intermedio Y3: Ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1R,3R)*-3-metoxíciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico y ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1S,3S)*-3-metoxíciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1)

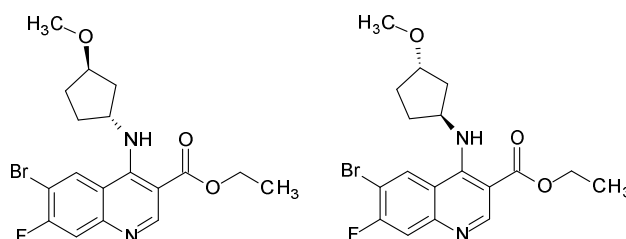


Una mezcla de etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1R,3R)*-3-metoxíciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato: etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1S,3S)*-3-metoxíciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato (mezcla 1:1) (3,4 g, 8,23 mmol) y 2N de hidróxido de sodio (12 mL) en MeOH (15 mL) y THF (15 mL) se agitó durante 12 h a t.a. El pH de la solución se ajustó a 3 con 1M de HCl y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (2,9 g, 91%). *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1,61 - 1,71 (2H, m), 1,76 - 1,86 (1H, m), 1,92 - 2,03 (1H, m), 2,11

- 2,26 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,86 – 3,96 (1H, m), 4,56 – 4,64 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,88 (1H, s), 13,31 (1H, s). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 383.*

Intermedio Y4: Etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1R,3R)*-3-

5 **metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato y Etil 6-bromo-7-fluoro-4-[[*(1S,3S)*-3-metoxiciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato (mezcla 1:1)**



Una mezcla de etil 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato (2 g, 6,01 mmol), clorhidrato de (*1R,3R*)-3-metoxiciclopentanamina y clorhidrato de (*1S,3S*)-3-

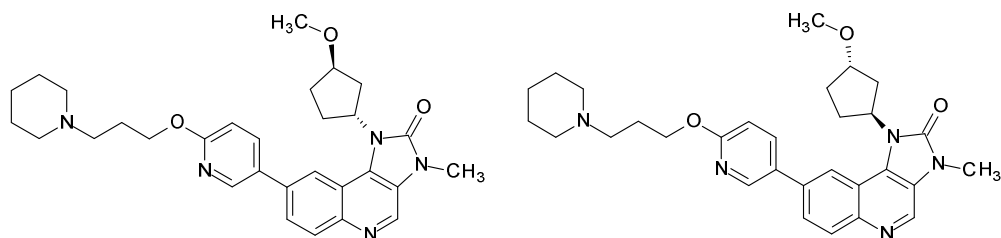
10 metoxiciclopentanamina (mezcla 1:1) (1,4 g, 9,21 mmol) y DIPEA (1,6 g, 12,38 mmol) en DMA (10 mL) se agitó durante 2 h a 80°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el residuo se trituró con agua. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el material deseado como un sólido blanco (2,4 g, 97%). *Espectro de masa: m/z (ES+)[M+H]⁺ = 411.*

15

La preparación de etil 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato ya se describió anteriormente.

Ejemplos 64 y 65

20 **1-[[*(1R,3R)*-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y 1-[[*(1S,3S)*-3-Metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-[3-(1-piperidyl)propoxi]-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona**



Una mezcla de 3-(piperidin-1-il)propan-1-ol (175 mg, 1,22 mmol) y NaH (122 mg, 3,06 mmol) en THF (10 mL) se agitó en nitrógeno a 0°C durante 30 minutos y luego se agregó 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona: 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (400mg, 1,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h, luego se inactivó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para proporcionar un aceite amarillo. El líquido bruto se trituró con heptano para proporcionar el material deseado como una mezcla de isómeros (350 mg, 66,6%) como un sólido amarillo. La mezcla racémica se purificó mediante HPLC quiral preparativa en una columna AD, eluyendo con 10% de alcohol de isopropilo en hexano (modificado con 0,1% de dietilamina) como eluyente y las fracciones que contenían los isómeros separados se evaporaron a sequedad.

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

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

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga a partir de 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona: 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) y el alcohol apropiado.

Ejemplo	Estructura	Nombre
66 & 67 *		1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona y 1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-8-[6-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-3-piridil]imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona

* La reacción se agitó a t.a. durante 5 h. Los isómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa en una columna AD, eluyendo con 10% de alcohol de isopropilo en hexano (modificado con 0,1 % de dietilamina) como eluyente.

5

Ejemplo 66: Isómero 1 (105 mg) *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,91 - 2,05 (5H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,22 - 2,46 (3H, m), 2,52 - 2,83 (8H, m), 3,39 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,20 (1H,p), 4,47 (2H, t), 5,62 (1H, q), 6,91 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,73 (1H, s). *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502.

10

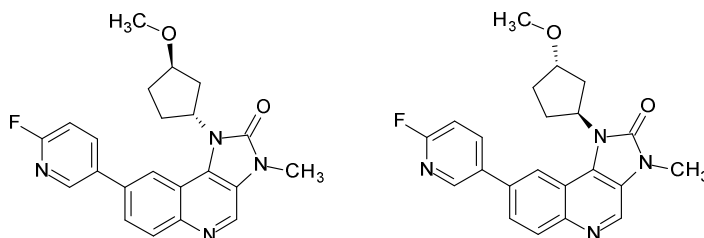
Ejemplo 67: Isómero 2 (105 mg) *Espectro de NMR:* ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1,80- 2,00 (5H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 2,35-2,55 (3H, m), 2,63-2,83 (8H, m), 3,40 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,20 (1H, t), 4,47 (2H, t), 5,61 (1H, p), 6,91 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,73 (1H, s). *Espectro de masa* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 502

15

La preparación de 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona: 8-(6-fluoro-3-piridil)-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) se describe a continuación.

20

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

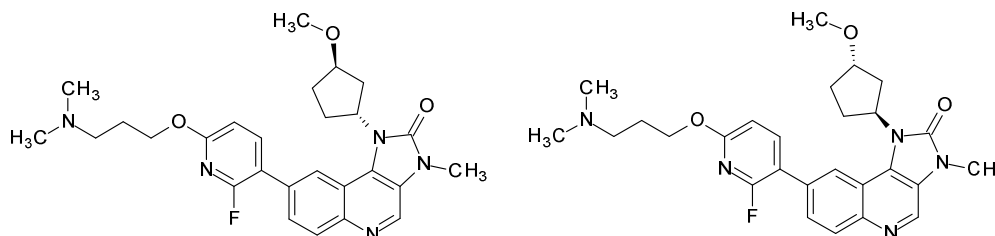


- 5 Una mezcla de 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (1,5 g, 3,99 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,674 g, 4,78 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,314 g, 0,40 mmol) en dioxano:agua (mezcla 10:1) (16,5 mL) se
10 calentó hasta 120°C durante 45 minutos en el reactor de microondas y luego se dejó enfriar y concentró al vacío. El producto bruto se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo (1,20 g, 77 %). *Espectro de NMR*: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,91 - 1,99 (1H, m), 2,21- 2,36 (3H, m), 2,58 - 2,78 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,15 - 4,17 (1H, m), 5,52 - 5,65 (1H, m), 7,12 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 8,13 (1H, td), 8,31 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,76 (1H, s). *Espectro de masa*: *m/z* (ES⁺)[M+H]⁺ = 393.

- La preparación de 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) ya se describió anteriormente.

Ejemplos 68 y 69

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



Se agregó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (107 mg, 0,13 mmol) a 3-[6-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi-*N,N*-dimetilpropan-1-amina (474 mg, 1,46 mmol), 8-bromo-1-[(1R,3R)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1S,3S)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (500 mg, 1,33 mmol) y carbonato de cesio (1299 mg, 3,99 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2,5 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 5 h y luego se dejó enfriar. El producto bruto se purificó mediante C18-FCC, gradiente de elución 5 a 50% MeOH en agua, para proporcionar el material deseado como una mezcla de isómeros (350 mg, 53,4 %). La mezcla racémica se purificó mediante HPLC quiral preparativa en una columna Chiralcel IC, eluyendo con alcohol de isopropilo y las fracciones que contenían los isómeros separados se evaporaron a sequedad.

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

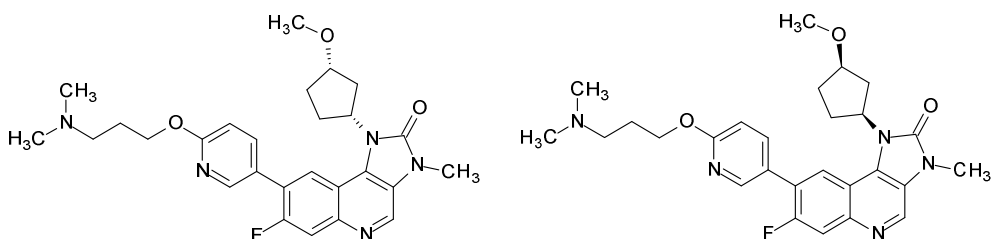
Ejemplo 69: Isómero 2 (45 mg) (contaminado con 0,38 equivalentes de dietilamina) *Espectro de NMR*: ^1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 1,93-1,95 (1H, m), 2,29 - 2,51 (6H, m), 2,60 - 2,77 (2H, m), 2,95 (6H, s), 3,36 -3,38(4H, s), 3,60 (3H, s), 4,17-4,18 (1H, m),

4,48 (2H, t), 5,62-5,63 (1H, m), 6,92 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,15-8,20 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,82 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 494.

La preparación de 8-bromo-1-[(1*R*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona: 8-bromo-1-[(1*S*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metilimidazo[4,5-*c*]quinolin-
2-ona (mezcla 1:1) ya se describió anteriormente.

Ejemplos 70 y 71

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



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

(mezcla 1:1) (500 mg, 1,27 mmol), *N,N*-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxipropan-1-amina (284 mg, 1,27 mmol) y cloro(2-
diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
(200 mg, 0,25 mmol) se suspendieron en una mezcla de dioxano:agua (mezcla 10:1, 20
mL) y se agregó Cs₂CO₃ (826 mg, 2,54 mmol). La reacción se calentó hasta 120°C durante
1 h en el reactor de microondas y luego se dejó enfriar. La mezcla de reacción se evaporó a
sequedad y se volvió a disolver en EtOAc (100 mL), se lavó secuencialmente con agua (2
x 20 mL), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y evaporó para proporcionar el
producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa, utilizando
mezclas polares de agua en disminución (con 0,03% NH₃) y MeCN como eluyentes, para
proporcionar el material deseado como una mezcla racémica. La mezcla se purificó por
HPLC quiral preparativa en una columna Chiralpak IA, eluyendo isocráticamente con 10%
IPA en heptano (modificado con 0,2% de dietilamina) como eluyente para proporcionar los
dos isómeros separados.

Ejemplo 70: Isómero 1 (250 mg) *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,83 - 2,06 (5 H, m), 2,14 - 2,19 (6 H, s), 2,26 - 2,51 (5 H, m), 3,02 - 3,07 (3 H, s), 3,47 - 3,64 (3 H, s), 3,86 - 3,96 (1 H, m), 4,33 - 4,41 (2 H, m), 5,26 - 5,40 (1 H, m), 6,94 - 7,01 (1 H, d), 7,89 - 7,97 (1 H, d), 7,98 - 8,06 (1 H, m), 8,39 - 8,49 (2 H, m), 8,92 - 8,97 (1 H, s).

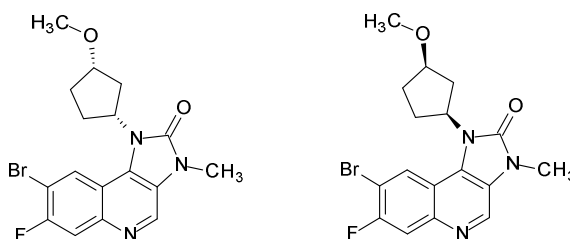
5 *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 494.

Ejemplo 71: Isómero 2 (250 mg) *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,83 - 2,08 (5 H, m), 2,13 - 2,18 (5 H, s), 2,24 - 2,56 (4 H, m), 3,02 - 3,07 (3 H, s), 3,50 - 3,55 (3 H, s), 3,85 - 3,96 (1 H, m), 4,33 - 4,41 (2 H, m), 5,25 - 5,39 (1 H, m), 6,94 - 7,01 (1 H, m), 7,87 - 7,95 (1 H, m), 7,97 - 8,05 (1 H, m), 8,35 - 8,50 (2 H, m), 8,91 - 8,96 (1 H, s).

10 *Espectro de masa:* m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 494.

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

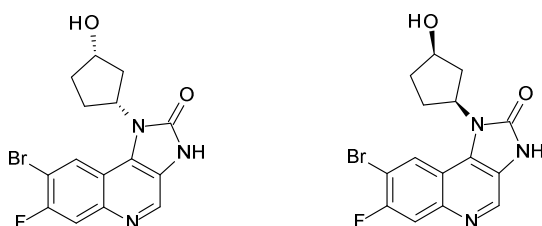
**Intermedio Z1: 8-Bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-metoxiciclopentil]-3-metil-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona y 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-metoxiciclopentil]-3-
metil-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1)**



20 Se agregó NaH (0,213 g, 8,88 mmol) en porciones a 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona: 8-bromo-7-fluoro-1-[(1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil]-3H-imidazo[4,5-
c]quinolin-2-ona (mezcla 1:1) (1,3 g, 3,55 mmol) en DMF (10 mL) a -20°C en nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30
25 minutos. Se agregó yoduro de metilo (0,444 mL, 7,10 mmol) gota a gota a la mezcla a -20°C en nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a t.a durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL), el sólido se filtró y secó para proporcionar el material deseado como un sólido pardo (1,30 g, 93 %). *Espectro de NMR:* ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ

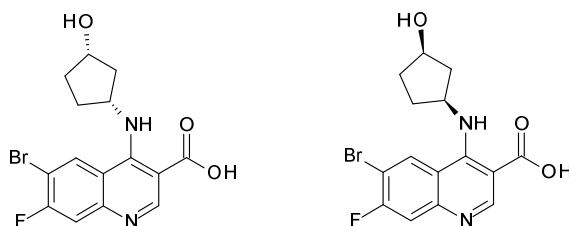
1,96-2,02 (3 H, t), 2,22-2,51 (3 H, m), 3,30-3,32 (3 H, s), 3,97 (1 H, m), 5,26-5,31 (1 H, m), 7,89-7,52 (1 H, d), 8,74 (1H, d), 8,93 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 396.

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



Una mezcla de trietilamina (2,105 mL, 15,10 mmol) y ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3S)-3-hidrox ciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico: ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1) (2 g, 5,03 mmol) en DMF (10 mL) se agitó durante 1 h. Se agregó fosforazidato de difenilo (1,663 g, 6,04 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se vertió en agua, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el material deseado como un sólido amarillo (1,3g, 71%). *Espectro de NMR*: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1,88 (2H, dt), 1,97 - 2,10 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,38 (2H, m), 4,23 - 4,30 (1H, m), 5,27 (1H, m), 7,88 (1H, m), 8,69 (1H, s), 8,80 (1H, d), 11,77 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES⁺)[M+H]⁺ = 366.

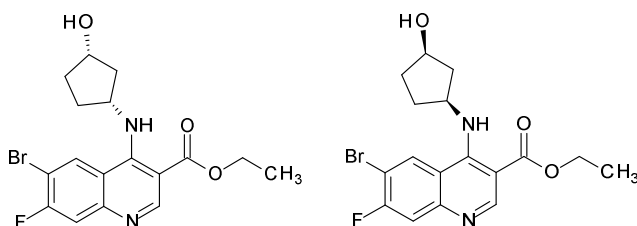
20 **Intermedio Z3: Ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3S)-3-hidrox ciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico y ácido 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]amino]quinolina-3-carboxílico (mezcla 1:1)**



Una mezcla de etil 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3S)-3-hidrox ciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato: etil 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]amino]quinolina-3-

carboxilato (mezcla 1:1) (3 g, 7,55 mmol) e hidróxido de sodio (0,604 g, 15,10 mmol) en THF (10 mL) y agua (5 mL) se agitó durante 16 h a 60°C. Los productos orgánicos se eliminaron al vacío y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 6-7 con 2M de HCl. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar el material deseado como un sólido gris (2,0 g, 72%). *Espectro de NMR*: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,68 - 1,82 (3H, m), 1,90 - 1,98 (1H, m), 2,26 (2H, m), 2,51 (4H, s), 4,26 (1H, s), 4,68 (1H, s), 7,86 (1H, d), 8,62 (1H, d), 8,93 (1H, s), 10,95 (1H, s). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 369.

Intermedio Z4: Etil 6-bromo-7-fluoro-4-[(1R,3S)-3-hidrox ciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato y etil 6-bromo-7-fluoro-4-[(1S,3R)-3-hidrox ciclopentil]amino]quinolina-3-carboxilato (mezcla 1:1)



Se agregó DIPEA (3,94 mL, 22,55 mmol) a una mezcla de clorhidrato de *cis*-3-aminociclopentanol (1,49 g, 10,83 mmol) y etil 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato (3 g, 9,02 mmol) en DMA (20 mL) en nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y el sólido se filtró y secó para proporcionar el material deseado como un aceite pardo (3,0 g, 84 %).

Espectro de NMR: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1,35 (3H, t), 1,67 (1H, d), 1,72 - 1,79 (2H, m), 1,81 - 1,92 (1H, m), 1,96 (3H, s), 2,19 (2H, ddt), 2,79 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,08 (1H, d), 4,23 (1H, s), 4,33 (2H, q), 4,45 (1H, s), 4,83 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 8,52 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,25 (1H, d). *Espectro de masa*: m/z (ES+)[M+H] $^+$ = 397.

La preparación de etil 6-bromo-4-cloro-7-fluoroquinolina-3-carboxilato se describió anteriormente.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

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

- i. Se utilizaron las siguientes abreviaturas: 4NQO = 4-Nitroquinolina *N*-óxido; Ab = Anticuerpo; BSA = Albúmina de Suero Bovino; CO₂ = Dióxido de Carbono; DMEM = medio Eagle modificado por Dulbecco; DMSO = Dimetilsulfóxido; EDTA = Ácido etilendiaminotetraacético; EGTA = Ácido etilenglicol tetraacético; ELISA = Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; EMEM = Medio esencial mínimo de Eagle; FBS = Suero bovino fetal; h = Hora(s); HRP = peroxidasa de rábano picante; i.p. intraperitoneal; PBS: solución salina amortiguada con fosfato; PBST= solución salina amortiguada con fosfato / Tween; TRIS = tris(hidroximetil)aminometano; reactivo MTS: [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interna, y un reactivo de acoplamiento de electrones (metosulfato de fenazina)PMS; s.c. subcutáneamente.
- ii. Los valores IC₅₀ se calcularon utilizando un modelo de ajuste inteligente en Genedata. El valor IC₅₀ fue la concentración del compuesto de prueba que inhibió el 50% de la actividad biológica.

Ensayo a): Potencia celular de ATM

Fundamento:

La irradiación celular induce las roturas de doble cadena del ADN y la rápida autofosforilación intramolecular de la serina 1981 que causa la disociación de dímeros e inicia la actividad celular de la cinasa ATM. La mayoría de las moléculas ATM de la célula son fosforiladas rápidamente en este sitio tras la aplicación de dosis de radiación tan bajas como 0,5 Gy y la unión de un anticuerpo fosfoespecífico es detectable tras la introducción de solo unas pocas roturas de doble cadena de ADN en la célula.

El fundamento del ensayo pATM es identificar los inhibidores de ATM en las células. Las células HT29 se incuban con compuestos de prueba durante 1 h antes de la

irradiación de rayos X. 1 h más tarde, las células se fijan y se tiñen para determinar pATM (Ser1981). La fluorescencia se lee en la plataforma de imagen Arrayscan.

Detalles del método:

Las células HT29 (ECACC #85061109) se cultivaron en 384 pocillos de ensayo (Costar #3712) a una densidad de 3500 células / pocillo en medio 40µl EMEM con 1% L glutamina y 10% FBS y se dejaron adherir durante la noche. En la mañana siguiente se agregaron los compuestos de Fórmula **(1)** en 100% DMSO a las placas de ensayo mediante dispensación acústica. Tras 1 h de incubación a 37°C y 5% CO₂, las placas se irradiaron (hasta 6 por vez) utilizando el instrumento X-RAD 320 (PXi) con equivalente a ~600cGy. Las placas se devolvieron a la incubadora durante 1 h adicional. Luego las células se fijaron agregando 20µl de solución de 3,7% formaldehído en PBS y se incubaron durante 20 minutos a t.a. antes de lavarse con 50µl / pocillo PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405. Luego se agregó 20µl de 0,1% Triton X100 en PBS y se incubó durante 20 minutos a t.a. para permeabilizar las células. Luego las placas se lavaron una vez con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405.

El anticuerpo fosfo-ATM Ser1981 (Millipore #MAB3806) se diluyó 10000 veces en PBS con 0,05% polisorbato/Tween y 3% de BSA y se agregó 20µl a cada pocillo y se incubó durante la noche a t.a. En la mañana siguiente las placas se lavaron tres veces con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405 y luego se agregó 20µl de solución Ab secundaria, con 500 veces de IgG anticonejo de cabra Alexa Fluor® 488 (Life Technologies, A11001) y 0,002mg/ml de tinte Hoeschst (Life technologies #H-3570), en PBS con 0,05% polisorbato/Tween y 3% de BSA. Luego de 1 h de incubación a t.a., las placas se lavaron tres veces con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405 y las placas se sellaron y mantuvieron en PBS a 4°C hasta la lectura. Las placas se leyeron utilizando un instrumento ArrayScan VTI, utilizando un filtro XF53 con 10X de objetivo. Una configuración de dos láseres se utilizó para analizar la tinción nuclear con Hoeschst (405nm) y la tinción del anticuerpo secundario de pSer1981 (488 nm).

Ensayo b): Potencia celular de ATR

Fundamento:

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

Detalles del método:

Las células HT29 (ECACC #85061109) se cultivaron en 384 pocillos de ensayo (Costar #3712) a una densidad de 6000 células / pocillo en medio 40µl EMEM con 1% L glutamina y 10% FBS y se dejaron adherir durante la noche. En la mañana siguiente se agregó el compuesto de Fórmula (1) en 100% DMSO a las placas de ensayo mediante dispensación acústica. Luego de 1 h de incubación a 37°C y 5% CO₂, se agregó 40nl de 3mM 4NQO en 100% DMSO a todos los pocillos mediante dispensación acústica, excepto los pocillos de control mínimo que se dejaron sin tratar con 4NQO para generar una respuesta de control nula. Las placas se devolvieron a la incubadora durante 1 h adicional. Luego las células se fijaron agregando 20µl de solución de 3,7% formaldehído en PBS y se incubaron durante 20 minutos a t.a. Luego se agregó 20µl de 0,1% Triton X100 en PBS y se incubaron durante 10 minutos a t.a. para permeabilizar las células. Luego las placas se lavaron una vez con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405.

El anticuerpo fosfo-Chk1 Ser 345 (Cell Signalling Technology #2348) se diluyó 150 veces en PBS con 0,05% polisorbato/Tween y se agregó 15µl a cada pocillo y se incubó durante la noche a t.a. En la mañana siguiente las placas se lavaron tres veces con 50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405 y luego se agregó 20µl de solución Ab secundaria, con 500 veces de IgG anticonejo de cabra Alexa Fluor 488 (Molecular Probes #A-11008) y 0,002mg/ml de tinte Hoeschst (Molecular Probes #H-3570), en PBST. Luego de 2 h de incubación a t.a., las placas se lavaron tres veces con

50µl / pocillo de PBS, utilizando un lavador de placas Biotek EL405 y luego las placas se sellaron con sellos de placa negra hasta la lectura. Las placas se leyeron utilizando un instrumento ArrayScan VTI, utilizando un filtro XF53 con 10X de objetivo. Una configuración de dos láseres se utilizó para analizar la tinción nuclear con Hoeschst (405nm) y la tinción del anticuerpo secundario de pChk1 (488 nm).

Ensayo c): Potencia celular de PI3K

10 *Fundamento:*

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

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

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

25 *Detalles del método:*

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

En la mañana siguiente se agregaron los compuestos en 100% DMSO a las placas de ensayo mediante dispensación acústica. Luego de 2 h de incubación a 37°C y 5% CO₂, se aspiró el medio y las células se lisaron con un amortiguador con 25mM de Tris, 3mM de EDTA, 3mM de EGTA, 50mM de fluoruro de sodio, 2mM de ortovandato de sodio, 0,27M

de sucrosa, 10mM de β -glicerofosfato, 5mM de pirofosfato de sodio, 0,5% Triton X-100 y comprimidos cóctel inhibidores de proteasa completos (Roche #04 693 116 001, se usó 1 comprimido cada 50 ml de amortiguador de lisis).

Luego de 20 minutos, los lisados de células se transfirieron a placas ELISA

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

20 Ensayo d): potencia celular de mTOR

Fundamento:

Este ensayo se utilizó para medir la inhibición de mTOR en las células. El objetivo
25 del ensayo de mecanismo de acción basado en células de fosfo-AKT utilizando el Acumen Explorer es identificar los inhibidores de ya sea PI3K α o mTOR-Rictor (compañero insensible a la rapamicina de mTOR). Esto se mide mediante toda reducción de la fosforilación de la proteína Akt en Ser473 (AKT se encuentra corriente abajo de PI3K α en la vía de transducción de señales) en las células MDA-MB-468 luego del tratamiento con
30 el compuesto.

Detalles del método:

Las células MDA-MB-468 (adenocarcinoma de mama de humano #ATCC HTB 132) se cultivaron a 1500 células / pocillo en 40µl de DMEM con 10 % de FBS y 1% de glutamina en placas negras de fondo plano de 384 pocillos Greiner. Las placas de las células se incubaron durante 18 h en una incubadora a 37°C antes de dosificarse con los compuestos de Fórmula B en 100% de DMSO utilizando dispensación acústica. Los compuestos se dosificaron en un intervalo de concentración de 12 puntos en un mapa de placas aleatorizado. Los pocillos de control se generaron ya sea mediante la dosificación de 100% de DMSO (señal máxima) o la adición de un compuesto de referencia (un inhibidor de PI3K-β) que eliminó completamente la señal pAKT (control mínimo). Las placas se incubaron a 37°C durante 2h, luego las células se fijaron mediante la adición de 10µl de una solución de 3,7% de formaldehído. Luego de 30 minutos se lavaron las placas con PBS utilizando un lavador de placas Tecan PW384. Los pocillos se bloquearon y las células se permeabilizaron con la adición de 40µl de PBS con 0,5% Tween20 y 1% Marvel™ (leche en polvo seca) y se incubaron durante 60 minutos a t.a. Las placas se lavaron con PBS con 0,5% (v/v) Tween20 y se agregó 20µl de anti-fosfo AKT Ser473 (Cell Signalling Technologies, #3787) de conejo en el mismo PBS-Tween + 1% Marvel™ y se incubó durante la noche a 4°C.

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

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

30

Ensayo e): Modelo de xenoinjerto de ratón

Combinación con Irinotecán

Los ratones lampiños macho se trasplantaron s.c. con células SW620 (ATCC – CCL-227) para determinar la actividad antitumoral in vivo de los inhibidores de ATM. 1 x 10⁶ células se inyectaron s.c. en 50% de matrigel (BD Bioscience) en el costado izquierdo de los animales. Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos de 10-15 cuando los tumores alcanzaron un volumen de ~200-300mm³ y se comenzó el tratamiento. Los animales recibieron 3 ciclos semanales de tratamiento con el compuesto. Los animales se dosificaron una vez por semana con Irinotecán por i.p. y luego 24 h después del Irinotecán, los animales recibieron una dosis diaria en 3 días consecutivos por vía peroral con un compuesto de Fórmula (I). Los tumores se midieron dos veces por semana con calibrador y el volumen de los tumores se calculó utilizando una fórmula elíptica ($\pi/6$ x ancho x ancho x largo). El Irinotecán se formuló en una solución para inyección de 7,5% DMSO/ 92,5% agua. Los compuestos de Fórmula (I) se formularon en una solución de 10% DMSO/90% Captisol (30%w/v). El Captisol se obtuvo de β -ciclodextrina de Cydex Pharmaceuticals (marca registrada) adecuada para uso in vivo y las formulaciones.

Combinación con Olaparib

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

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

Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos de 10-12 cuando los tumores alcanzaron un volumen de 62,5-196mm³ y se comenzó el tratamiento. Los animales recibieron 8 ciclos semanales de tratamiento con el compuesto. Los animales se dosificaron 7 días a la semana con Olaparib oralmente y luego 1 h antes del Olaparib los animales recibieron una dosis diaria en 3 días consecutivos por vía oral con un compuesto de Fórmula (I). Los tumores se midieron dos veces por semana mediante un calibrador y el volumen de los tumores se calculó utilizando la fórmula $[\text{largo} \times \text{ancho}^2]/2$ donde el largo y el ancho son los diámetros más largos y cortos del tumor, respectivamente. El Olaparib se formuló en una solución para inyección de 10% (w/v) DMSO/ 10% (w/v) HP-b-CD (Kleptose), 80% agua. Los compuestos de Fórmula (I) se formularon en una solución de 10% DMSO/90% Captisol (30%w/v). El Captisol se obtuvo de β -ciclodextrina de Cydex Pharmaceuticals (marca registrada) adecuada para uso in vivo y las formulaciones.

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

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

20

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

Ejemplo	Ensayo a) Célula ATM IC₅₀ (μM)	Ensayo b) Célula ATR IC₅₀ (μM)	Ensayo c) Célula PI3Kα IC₅₀ (μM)	Ensayo d) Célula mTOR IC₅₀ (μM)
1	0,000575	6,16	1,41	0,61
2	0,000249	>29	1,77	1,17
3	0,00203	>30	22,4	4,93
4	0,00146	>30	6,84	3,46
5	0,00024	>30	1,08	1,36
6	0,00105	>30	>30	>16,9
7	0,00096	10,8	0,541	0,266

Ejemplo	Ensayo a) Célula ATM IC₅₀ (μM)	Ensayo b) Célula ATR IC₅₀ (μM)	Ensayo c) Célula PI3Kα IC₅₀ (μM)	Ensayo d) Célula mTOR IC₅₀ (μM)
8	0,000782	>30	18,1	14
9	0,0038	>30	>29,1	>21,3
10	0,001	>30	10	5,9
11	0,00114	>29,6	>20,2	9,29
12	0,00103	>25,2	0,769	0,54
13	0,00322	>30	1,52	0,248
14	0,00105	>30	0,616	1,04
15	0,000447	>30	2,39	2,58
16	0,000935	>22,8	0,311	0,714
17	0,000329	>30	0,968	1,47
18	0,000765	>30	2,73	3,78
19	0,00262	>30	>28	13,7
20	0,000365	>30	1,03	0,529
21	0,000301	>30	0,68	0,797
22	0,000552	>30	0,849	1,37
23	0,000563	>30	>30	18,2
24	0,00069	>18,8	7,29	>9,43
25	0,000315	>20,7	1,05	1,19
26	0,000152	>21,8	0,331	0,36
27	0,000418	>23,3	>29,8	>17,5
28	0,000176	>22,8	2,03	2,77
29	0,000238	19	1,65	0,605
30	0,00112	19	2,33	1,57
31	0,00109	>30	>10,9	19,5
32	0,00178	>30	2,94	6,1
33	0,0002	>24,7	12,4	2,87
34	0,00084	>16,9	0,402	0,505
35	0,000589	17,8	3	0,579

Ejemplo	Ensayo a) Célula ATM IC₅₀ (μM)	Ensayo b) Célula ATR IC₅₀ (μM)	Ensayo c) Célula PI3Kα IC₅₀ (μM)	Ensayo d) Célula mTOR IC₅₀ (μM)
36	0,00301	>30	>25	10,6
37	0,0012	>29,4	20,7	12,4
38	0,000292	>24,4	0,729	2,24
39	0,00133	10,7	0,828	1,27
40	0,000567	1,33	0,184	0,191
41	0,000555	3,94	0,267	0,395
42	0,000249	4,37	0,321	0,214
43	0,000592	2,69	0,167	0,262
44	0,00107	>19,2	0,56	2,37
45	<0,000534	9,6	0,26	1,19
46	0,00315	>26	0,794	
47	0,000799	>30	>23,5	>30
48	0,00102	>30	>9,4	23
49	0,00134	>30	2,03	3,76
50	0,00144	>30	1,1	4,48
51	0,000722	>30	3,2	5,38
52	0,00476	>30	7,2	12,1
54	0,0011	>27,1	>16,7	>29,3
54	0,000715	>22,4	3,47	8,12
55	0,000493	>16,1	>9,13	3,38
56	0,00302	>30	>26,3	12,4
57	0,000434	>30	>14,3	5,77
58	0,00031	>28,1	>9,56	7,29
59	0,000233	>19,1	0,264	0,61
60	0,000765	>24	0,499	1,36
61	0,000554	>30	>16,2	
62	0,000507			>30
63	0,00031	>30	3,28	10,8

Ejemplo	Ensayo a) Célula ATM IC₅₀ (μM)	Ensayo b) Célula ATR IC₅₀ (μM)	Ensayo c) Célula PI3Kα IC₅₀ (μM)	Ensayo d) Célula mTOR IC₅₀ (μM)
64	0,000741	>24,1	>30	12
65	0,00022	>26,6	1,84	6,34
66	0,000334	7,85	1,49	3,32
67	<0,0000525	15,2	>2,85	0,996
68	0,000208	>29	0,644	3,18
69	0,000324	>30	>2,77	
70	0,00243	>24,9	>30	>30
71	0,00145	>30	>11,4	15,2

La Tabla 3 muestra los datos comparativos para determinados compuestos de CN102399218A y CN102372711A en las pruebas a) b) c) y d). Donde se llevaron a cabo múltiples pruebas de repetición en un Compuesto determinado, el resultado que se informa es la media geométrica.

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

Compuesto de referencia	Ensayo a) Célula ATM IC₅₀ (μM)	Ensayo b) Célula ATR IC₅₀ (μM)	Ensayo c) Célula PI3Kα IC₅₀ (μM)	Ensayo d) Célula mTOR IC₅₀ (μM)
Compuesto 1 CN102372711A	0,125	0,281	0,188	0,237
Compuesto 4 CN102372711A	0,0112	0,0686	0,102	0,0729
Compuesto 5 CN102372711A	0,0265	0,0644	0,153	0,113
Compuesto 60 CN102399218A	1,76	>0,418	4,67	2,31
Compuesto 61 CN102399218A	3,46	1,48	1,73	0,177
Compuesto 62 CN102399218A	0,135	0,0553	0,149	0,0155
Compuesto 64 CN102399218A	0,216	0,162	0,247	0,287
Compuesto 94 CN102399218A	0,494	0,0129	0,0804	0,0414
Compuesto 114 CN102399218A	0,0741	0,0686	0,0131	0,0469