

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 540**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2009 E 09724784 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2276486**

54 Título: **Nuevas imidazoquinolinas sustituidas**

30 Prioridad:

24.03.2008 IN MU06142008

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

02.01.2014

73 Titular/es:

4SC DISCOVERY GMBH (100.0%)

Am Klopferspitz 19a

82152 Planegg-Martinsried

72 Inventor/es:

GEKELER, VOLKER;

MAIER, THOMAS;

ZIMMERMANN, ASTRID;

HOFMANN, HANS-PETER;

KULKARNI, SANJEEV A.;

JAGTAP, ANIL P. y

CHAURE, GANESH S.

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 436 540 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas imidazoquinolinas sustituidas.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a derivados imidazoquinolinas y a composiciones farmacéuticas que contiene los derivados de imidazoquinolina. Los derivados de imidazoquinolina resultan útiles como agonistas de los receptores de tipo toll/activadores de RTT7.

10

Antecedentes de la invención

Los receptores de tipo toll (RTT) que actualmente comprenden una familia génica de 10 receptores con diferentes especificidades son parte del sistema de reconocimiento de patrones de patógenos celulares, que ha evolucionado para la defensa frente a una diversidad de infecciones (bacterias, virus, hongos). La activación de los RTT conduce a respuestas de citoquinas, por ejemplo con la liberación de interferones y la activación de células inmunológicas específicas. La expresión funcional de los RTT seleccionados en tejidos es muy diferente. Parte de los receptores se localiza en la superficie celular, tal como RTT4 (estimulado por el lipopolisacárido (LPS) de *E. coli*), por ejemplo sobre células epiteliales, o los RTT3, 7, 8 y 9, localizados en membranas endosómicas en determinadas células inmunológicas. Todos ellos son activados por ácidos nucleicos, aunque reconocen diversos tipos de ellos. Por ejemplo, RTT9 resulta activado por el ADN de cadena sencilla que contiene subsecuencias CpG; RTT7 y 8 resultan activados por ARN de cadena sencilla y RTT3 resulta activado por ARN de doble cadena.

Se han identificado algunos agonistas de RTT7 y RTT8 de molécula pequeña (SMOL). Estos agonistas pueden clasificarse en moléculas de tipo purina, tales como 7-tia-8-oxoguanosina (TOG, isatoribina) o la imidazoquinolina imiquimod. El imiquimod hasta el momento es el único agonista de RTT definitivo autorizado, comercializado por 5% crème (por Aldara). Genera una eliminación a 5 años en aproximadamente el 80% de los casos de carcinoma superficial de células basales, que es el cáncer más frecuente globalmente. El imiquimod activa RTT7. La expresión funcional de RTT7 aparentemente se encuentra restringida a determinadas células inmunológicas, es decir, en el ser humano hasta el momento sólo las células dendríticas plasmacitoides, las células B y probablemente los eosinófilos es conocido que resultan activados por los agonistas de RTT7.

Durante varios años se realizan grandes esfuerzos en todo el mundo por explotar la fuerte activación inmunológica inducida por los agonistas de RTT7, 8 o 9 para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, la inmunoterapia del cáncer ha experimentado una larga historia de fracasos. Sin embargo, en los últimos años el conocimiento de la vigilancia inmunológica del cáncer y de las funciones de subgrupos de células inmunológicas ha mejorado drásticamente. Los agonistas de RTT7 o RTT9 se encuentran en desarrollo clínico para monoterapias o terapias de combinación del cáncer, o como adyuvante de vacuna.

El enfoque de agonistas de RTT para la inmunoterapia del cáncer es diferente de los esfuerzos anteriores utilizando, por ejemplo, citoquinas, interferones o vacunas monovalentes. La activación inmunológica mediada por agonistas de RTT es pleiotrópica a través de determinadas células inmunológicas (principalmente células dendríticas y células B, posteriormente otras células), que generan respuestas inmunológicas innata y adaptativa. Además, no sólo se inducen interferones, sino conjuntamente las muchas y diferentes isoformas, y no sólo células NK de tipo 1 (alfa, beta) sino también (indirectamente) las de tipo II (células NK gamma). Por lo menos para la aplicación local, Aldara ha proporcionado una prueba de concepto notable. Demuestra que los antígenos liberados por los tumores y la terapia inmunológica pueden funcionar en principio para indicaciones de cáncer, e incluso en monoterapia. Sin embargo, para una administración sistémica, el POC clínico para los agonistas de RTT7 o RTT9 todavía está pendiente, encontrándose ambos en estadio de ensayo clínico. Para los cánceres avanzados y la aplicación sistémica (preferentemente por vía de administración s.c. o i.v.), aparentemente resulta claro que dichos agonistas de RTT deben combinarse con otras terapias.

En el caso de estadios más tempranos del cáncer, la situación podría ser diferente. La metástasis tumoral es un aspecto más grave del desarrollo tumoral en los pacientes, principalmente porque los tumores se detectan demasiado tarde, cuando ya se ha producido la metástasis. Entre las terapias tumorales establecidas se incluyen principalmente fármacos citotóxicos con ventanas terapéuticas bastante delimitadas. Por lo tanto, para el tratamiento en estadios tumorales más tempranos, cuando la supresión de la expansión metastásica todavía podría resultar posible, la necesidad es alta de nuevas terapias con buena tolerancia y seguridad.

La activación del sistema inmunológico y en particular la activación de la señalización de receptores de tipo toll (RTT) ofrece nuevos enfoques prometedores. Algunos oligos CpG agonistas de RTT9 como H2006 o H1826, y agonistas de RTT7 como el derivado de guanosina isatoribina o un derivado del imiquimod han sido sometidos a ensayo en el modelo de metástasis pulmonar Renca murino de los presentes inventores. Todas las moléculas sometidas a ensayo suprimieron prácticamente por completo la aparición de metástasis pulmonares con buena tolerancia.

65

Lo expuesto anteriormente proporciona un argumento convincente para el desarrollo clínico de dichas moléculas para la supresión de las metástasis de cáncer y apunta a la posibilidad de la aplicación sistémica de estos fármacos. Sin embargo, los agonistas de RTT7 de tipo SMOL presentan la ventaja de una síntesis establecida y económica en comparación con los agonistas de RTT9 de tipo ácido nucleico, y resultan adecuados para la aplicación tópica.

La patente US nº B-6.573.273 describe compuestos imidazoquinolina y tetrahidroimidazoquinolina que contienen funcionalidad urea, tiourea, acilurea, sulfonilurea o carbamato.

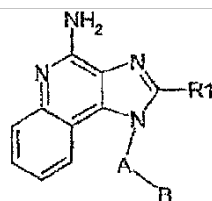
La patente US nº B-6.677.349 describe compuestos imidazoquinolina y tetrahidroimidazoquinolina que contienen funcionalidad sulfonamida en la posición 1. Se afirma que resultan útiles como inmunomoduladores.

La patente US nº A-2003/0144283 y el documento WO nº A-00/76505 describen compuestos imidazoquinolina y tetrahidroimidazoquinolina que contienen funcionalidad amida en la posición 1. Se afirma que los compuestos resultan útiles como inmunomoduladores.

El documento WO nº A-2005/051324 describe sistemas de anillos imidazoquinolina, piridina y naftiridina sustituidos en la posición 1 con oxima o una funcionalidad N-óxido especial. Se afirma que los compuestos resultan útiles como inmunomoduladores.

Sumario de la invención

Las moléculas pequeñas, en particular los derivados imidazoquinolinas-4-amina se ha encontrado que son activadores de RTT7 de alta potencia. Estos derivados imidazoquinolina presenta propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas favorables. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona compuestos que se ha encontrado que son activadores de RTT7 y que se definen mediante la fórmula I de estructura general:



(I)

en la que R¹, A y B se definen posteriormente.

Los compuestos de fórmula I resultan útiles como activadores de RTT7.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz de compuesto de fórmula I.

Además, se describen métodos de síntesis de compuestos de fórmula I.

Descripción de las figuras

Figura 1 muestra el efecto de la cloroquina sobre la inducción de citoquinas por parte de agonistas de RTT en células PCIR-1. Se midió la expresión de ARNm de IL8 mediante PCR TaqMan tras incubar las células durante 16 horas con H2006, LPS o Resiquimod solo y en combinación con cloroquina.

Figura 2 muestra la cascada de cribado de agonistas de RTT.

Figura 3 muestra la inducción de ARNm de citoquinas en hPBMC tratadas con 3-(acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]amino)-2,5-anhidro-1,3,4-trideoxipentitol (Ejemplo III, ago 1 de RTT).

Figura 4 muestra estudios con compuestos de referencia en el modelo de metástasis pulmonar Renca (Leja A., Hofmann H.P., Maier T., Drache D., Grebe C., Fischer S., Gimmnich P., Sanders K., Gekeler V. Metastasis of murine Renca kidney cancer cells to the lungs of Balb/c mice is strongly suppressed by TLR9 or TLR7 agonists. Resumen nº 3552, Proc. Am. Cancer Res. 48, 2007), TOG=7-tia-8-oxoguanosina; IMDZQ=derivado imidazoquinolina). En particular se trataron ratones Balb/c hembra (n=10) durante 4 días consecutivos desde el día 1 o el día 8 tras la inyección de células tumorales LacZ Renca, respectivamente. Los compuestos (moléculas pequeñas (SMOL)) se aplicaron en PEG al 20%, ODN en NaCl al 0,9% según se indica. Se extrajeron los pulmones 25 días después de la inyección de células tumorales (ver la figura 4A).

Además, se trataron ratones Balb/c hembra (n=5) durante 4 días consecutivos tal como se indica. Los compuestos (SMOL) se aplicaron en PEG al 20%, ODN en NaCl al 0,9%. El día 4 de tratamiento, se recogió sangre por el plexo orbital y se extrajeron los bazo. A continuación, se aisló ARNm para el análisis de expresión mediante qPCR. Se normalizaron los datos respecto al control de vehículo (media fijada en 1). Se llevó a cabo la evaluación estadística mediante ensayo de Mann-Whitney (ver la figura 4B).

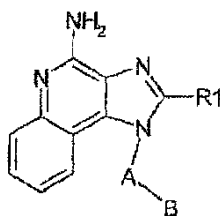
Figura 5 muestra estudios similares a la figura 4, realizados sin embargo con 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]amino}-2,5-anhidro-1,3,4-trideoxipentitol (ago 1 de RTT, Ejemplo III) y N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)acetamida (ago 2 de RTT, Ejemplo I) en el modelo de metástasis pulmonar Renca.

Descripción detallada de la invención

Se ha encontrado que los derivados imidazoquinolina, los cuales se describen en mayor detalle posteriormente, son activadores de RTT7 eficaces y presentan propiedades inesperadas y particularmente ventajosas.

Además, y basándose en lo anteriormente expuesto, se ha encontrado que determinados solvatos, sales, N-óxidos o estereoisómeros de estos derivados imidazoquinolinas farmacéuticamente aceptables, presentan propiedades inesperadas y particularmente ventajosas.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



(I)

en la que:

R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- H, alquilo, alquinilo, arilo, alcoxi, heterociclilo y heteroarilo,

en el que alquilo, alquinilo, arilo, alcoxi, heterociclilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos, que se seleccionan de entre el grupo que consiste en: -H, -OH, halógeno, -CO-N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -CO-alquilo C₁₋₁₀, -CO-O-alquilo C₁₋₁₀, -N₃, arilo o heterociclilo,

cada R⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en:

- H, alquilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo, arilo,

A es alquilo C₁₋₆,

B es -N(R₂)(R₃),

R₂ es -(CO)-R₅,

R⁵ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

alquilo, alquinilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente con uno o más grupos, que se selecciona de entre el grupo que consiste en -H, -OH, halógeno, -CN, -NO₂, -COOH, -SH, -CO-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilo C₁₋₆, -N₃, arilo, heterociclilo, -CO-arilo o -CO-heterociclilo,

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

alqueno, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, en el que alqueno, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden encontrarse no sustituidos o sustituirse con uno o más sustituyentes, que se seleccionan de entre el grupo que consiste en -H, alquilo, alqueno, alcoxi, halógeno, -OH, -N₃, trifluorometilo, -alquil-arilo, -O-alquil-arilo, -CO-arilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -CO-heteroarilo, -CO-O-alquilo, -CO-N-alquilo, -CO-N-arilo,

o solvatos, sales, N-óxidos o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "alquilo", "alqueno", "alquino" y el prefijo "alc" comprenden grupos tanto de cadena lineal como ramificada y grupos cíclicos, es decir, cicloalquilo y cicloalqueno. A menos que se indique lo contrario, estos grupos contienen entre 1 y 20 átomos de carbono, conteniendo los grupos alqueno y alquino entre 2 y 20 átomos de carbono. Los grupos preferentes presentan un total de hasta 10 átomos de carbono. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos y preferentemente presentan entre 3 y 10 átomos de carbono anular. Entre los grupos cíclicos ejemplares se incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo.

En particular, el término "alquilo" se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que presenta entre 1 y 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *tert*-butilo. El alquilo sustituido es tal como se ha definido anteriormente.

Además, el término "alquino" se refiere a un grupo alquilo que presenta por lo menos dos átomos de carbono y que incluye un triple enlace carbono-carbono. El alquino sustituido es tal como se ha definido anteriormente.

De manera similar, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que presenta por lo menos dos átomos de carbono y que incluye un doble enlace carbono-carbono.

Además, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido mediante un átomo de oxígeno.

El término "arilo" tal como se utiliza en la presente memoria incluye anillos aromáticos carbocíclicos o sistemas de anillos. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo e indenilo. En particular, el término "arilo" se refiere a fenilo o naftaleno. En una forma de realización preferida, arilo es fenilo. El arilo sustituido es tal como se ha definido anteriormente.

El término "heteroarilo" se incluye anillos aromáticos o sistemas de anillos que contienen por lo menos un heteroátomo anular (por ejemplo O, S, N). En particular, entre los grupos heteroarilo ejemplares se incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tionaftenilo, isotionaftenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, purinilo, benzopirano, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo y benzoxazinilo, que en cada caso se encuentra no sustituido o puede sustituirse opcionalmente en uno o más sitios.

El heteroarilo sustituido se sustituye, por ejemplo, con uno o más de entre halógeno, hidroxilo, arilo, alquilo, aralquilo, alcoxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino o combinaciones de los mismos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "heterociclilo" se refiere a anillos no aromáticos o sistemas de anillos mono- o bicíclicos que contienen por lo menos un heteroátomo anular (por ejemplo seleccionado preferentemente de entre O, SO_x o N, en el que x=0, 1 o 2). Entre los grupos heterocíclicos ejemplares se incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidropirano, azabicyclooctano, tal como 1-azabicyclo[2.2.2]-octano, 1-oxo y dioxo-tetrahidrotiofenilo o ciclopentilsulfonilo, así como formas benzocondensadas y/o N-óxidos de los mismos, que en cada caso se encuentran no sustituidos o pueden sustituirse opcionalmente en uno o más sitios. Los heterociclilos sustituidos se sustituyen, por ejemplo, con uno o más de entre halógeno, hidroxilo, arilo, alquilo, aralquilo, alcoxi, carboxi, ciano, trifluorometilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino o combinaciones de los mismos.

Debe entenderse que la invención cubre todas las combinaciones de grupos sustituyentes a los que se ha hecho referencia anteriormente en la presente memoria. En particular, la invención cubre todas las combinaciones de grupos preferentes indicados anteriormente en la presente memoria.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención se incluyen todas las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico y sales con bases, especialmente todas las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico farmacéuticamente aceptables y sales con bases, particularmente todas las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico farmacéuticamente aceptables y sales con bases utilizadas habitualmente en farmacia.

Entre los ejemplos de sales de adición de ácido se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidrocloruros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, sulfosalicilatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartratos, estearatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos y trifluoroacetatos.

Entre los ejemplos de sales con bases se incluyen, aunque sin limitación, sales de litio, sodio, potasio, calcio,

aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina y guanidinio. De entre ellas resultan preferentes las sales de sodio y de amonio.

Entre las sales se incluyen las sales insolubles en agua y, en particular, las solubles en agua.

Los compuestos de la invención y las sales de los mismos pueden contener, por ejemplo, al aislarlos en forma cristalina, cantidades variables de solventes. Por lo tanto, se encuentran comprendidos dentro del alcance de la invención todos los solvatos de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos. Los hidratos son un ejemplo preferente de dichos solvatos.

Entre los N-óxidos de los compuestos según la invención y las sales de los mismos se incluyen compuestos en los que se encuentra oxidado un átomo de nitrógeno de una fracción sustituyente.

En determinadas formas de realización, los compuestos según la invención y las sales de los mismos pueden incluir estereoisómeros. Cada uno de los centros estereogénicos presentes en dichos estereoisómeros puede presentar la configuración absoluta R o la configuración absoluta S (según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog). La totalidad de dichos estereoisómeros y las sales de los mismos son parte de la invención. La invención incluye además todas las mezclas de los estereoisómeros indicados anteriormente con independencia de la proporción, incluyendo los racematos.

Los compuestos de la invención y las sales de los mismos que contienen un doble enlace pueden existir en forma de isómeros E e isómeros Z. Ambos isómeros se encuentran comprendidos en la invención. El isómero Z es el isómero geométrico en el que cada uno de los átomos de carbono conectados mediante un doble enlace presenta los dos grupos de rango más alto en el mismo lado del doble enlace. El isómero E es el isómero geométrico en el que cada uno de los átomos de carbono conectados mediante el doble enlace presenta los dos grupos de rango más alto en lados opuestos del doble enlace.

Algunos de los compuestos y sales según la invención pueden existir en formas cristalinas (polimorfos) diferentes que se encuentran comprendidos dentro del alcance de la invención.

Además, los derivados de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos que se convierten en compuesto (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecusores o profármacos) se encuentran cubiertos por la invención. Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, en particular un sujeto humano. El bioprecursor se convierte, por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo mediante un proceso metabólico.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula Ib, que es un compuesto de fórmula I tal como se ha definido anteriormente, en la que R² es -(CO)-R⁵, y R³ se seleccionan de entre un grupo que consiste en alqueniilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, cada uno de los cuales puede encontrarse no sustituido o encontrarse sustituido con uno o más sustituyentes.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula Ic, que es un compuesto de fórmula I tal como se ha definido anteriormente, en la que R¹ es alquiniilo o alcoxi.

En una forma de realización preferida del compuesto de fórmula I, incluyendo los compuestos de fórmulas Ib y Ic, según la presente invención, R³ es heterociclilo, que puede encontrarse no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, tal como se ha definido anteriormente.

En otra forma de realización preferida del compuesto de fórmula I, incluyendo los compuestos de fórmula Ib e Ic, R¹ es alquilo, más preferentemente etilo.

En otra forma de realización preferida del compuesto de fórmula I, incluyendo los compuestos de fórmulas Ib e Ic, R⁵ es alquilo, más preferentemente metilo.

En otra forma de realización preferida del compuesto de fórmula I, incluyendo los compuestos de fórmulas Ib e Ic, R³ es heterociclilo, que puede encontrarse no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, halógeno o -OH.

En otra forma de realización preferida del compuesto de fórmula I, incluyendo los compuestos de fórmulas Ib e Ic, A es alquilo C₂₋₄, más preferentemente alquilo C₄.

Otra forma de realización preferida de los compuestos según la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I seleccionados de entre:

N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)acetamida,

N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1-metil-1-oxidopiperidín-4-il)acetamida,

3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]amino}-2,5-anhidro-1,3,4-trideoxipentitol,

5 N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1-bencil-2-metil-1-oxidopirrolidín-3-il)acetamida,

o solvatos, sales, N-óxidos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, o combinaciones de los mismos.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I (incluyendo las fórmulas Ia, Ib e Ic) según la presente invención en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para inducir un efecto terapéutico, tal como la activación de RTT7. Lo anterior puede causar la inducción de citoquinas, actividad antitumoral y/o actividad antivírica. Aunque la cantidad exacta del compuesto activo utilizada en una composición farmacéutica de la invención puede variar según factores conocidos por el experto en la materia, tales como la naturaleza física y química del compuesto, así como la naturaleza del vehículo y el régimen de dosificación pretendido, se prevé que las composiciones de la invención contendrán suficiente ingrediente activo para proporcionar una dosis de entre aproximadamente 100 ng/kg y aproximadamente 50 mg/kg, preferentemente de entre aproximadamente 10 µg/kg y aproximadamente 5 mg/kg del compuesto en el sujeto.

20 Puede utilizarse cualquiera de las formas de dosificación convencionales, tales como tabletas, pastillas, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, pomadas, formulaciones de aerosol, parches transdérmicos, parches transmucosales y similares.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse como único agente terapéutico en un régimen de tratamiento, o pueden administrarse en una combinación de ellos o con otros agentes activos adicionales, incluyendo agentes anticáncer, modificadores de la respuesta inmunológica, antivíricos, antibióticos y similares.

30 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la invención conjuntamente con por lo menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

35 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o dos de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la invención. Más preferentemente, las composiciones farmacéuticas comprenden uno de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la invención.

40 En una forma de realización particularmente preferente de la invención, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de los ejemplos según la invención conjuntamente con por lo menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden contener por lo menos uno de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables según la invención (en lo sucesivo denominado "el compuesto activo") en una cantidad total de entre 0,1% y 99,9% en peso, preferentemente de entre 5% y 95% en peso, más preferentemente de entre 20% y 80% en peso.

50 Como auxiliares farmacéuticamente aceptables puede utilizarse cualesquiera auxiliares conocidos como adecuados para la preparación de composiciones farmacéuticas. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen, aunque sin limitación, solventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizadores, formadores de gel, bases de pomada, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, vehículos, rellenos, ligantes, espesantes, agentes acomplejantes, agentes desintegrantes, tampones, inductores de permeación, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes ajustadores de la tonicidad, surfactantes, colorantes, saborizantes, edulcorantes y pigmentos. En particular, se utilizan auxiliares de un tipo apropiado a la formulación deseada y al modo de administración deseado.

55 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, como tabletas, tabletas recubiertas (grageas), píldoras, obleas, cápsulas ("caplets"), gránulos, polvos, supositorios, soluciones (por ejemplo soluciones estériles), emulsiones, suspensiones, pomadas, cremas, lociones, pastas, aceites, geles, sprays y parches (por ejemplo sistemas terapéuticos transdérmicos). Además, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse en forma de, por ejemplo, sistemas de administración liposómicos, sistemas en los que el compuesto activo se acopla a anticuerpos monoclonales y sistemas en los que el compuesto activo se acopla a polímeros (por ejemplo polímeros solubles o biodegradables).

65 Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto activo y por lo menos un auxiliar pueden fabricarse de una manera conocida por el experto en la materia, por ejemplo mediante procedimientos de disolución, mezcla,

granulado, preparación de grageas, levigado, emulsificación, encapsulado, atrapamiento o liofilización.

La formulación seleccionada depende, entre otros, de la vía de administración de la composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo por las vías oral, sublingual, bucal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, tópica, transdérmica, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraesternal, intracoronaria, transuretral, rectal o vaginal, mediante inhalación o mediante insuflado. La administración oral resulta preferente.

Las tabletas, tabletas recubiertas (grageas), píldoras, obleas, cápsulas ("caplets"), gránulos, soluciones, emulsiones y suspensiones resultan, por ejemplo, adecuadas para la administración oral. En particular, dichas formulaciones pueden adaptarse de manera que representen, por ejemplo, una forma entérica, una forma de liberación inmediata, una forma de liberación retardada, una forma de liberación de dosis repetida, una forma de liberación prolongada o una forma de liberación sostenida. Dichas formas pueden obtenerse, por ejemplo, mediante el recubrimiento de tabletas, mediante la división de tabletas en varios compartimientos separados por capas que se desintegran bajo condiciones diferentes (por ejemplo condiciones de pH) o mediante acoplamiento del compuesto activo a un polímero biodegradable.

La administración mediante inhalación preferentemente se lleva a cabo mediante la utilización de un aerosol. El aerosol es una dispersión líquido-gas, una dispersión sólido-gas o una dispersión mixta líquido/sólido-gas.

El aerosol puede generarse con dispositivos productores de aerosol, tales como inhaladores de polvos secos (IPS), inhaladores de dosis medida presurizada (IDMP) y nebulizadores. Dependiendo del tipo de compuesto activo que debe administrarse, el dispositivo productor de aerosol puede contener el compuesto activo en forma de unos polvos, una solución o una dispersión. Los polvos pueden contener, por ejemplo, uno o más de los auxiliares siguientes: vehículos, estabilizadores y rellenos. La solución puede contener, además del solvente, por ejemplo, uno o más de los auxiliares siguientes: propelentes, solubilizadores (cosolventes), surfactantes, estabilizadores, tampones, agentes ajustadores de la tonicidad, conservantes y saborizantes. La dispersión puede contener, además del dispersante, por ejemplo uno o más de los auxiliares siguientes: propelentes, surfactantes, estabilizadores, tampones, conservantes y saborizantes. Entre los ejemplos de vehículos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, sacáridos, por ejemplo lactosa y glucosa. Entre los ejemplos de propelentes se incluyen, aunque sin limitación, fluorohidrocarburos, por ejemplo 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

El tamaño de partícula de las partículas de aerosol (partículas sólidas, líquidas o sólidas/líquidas) preferentemente es inferior a 100 μm , más preferentemente se encuentra comprendido en el intervalo de entre 0,5 y 10 μm , en particular en el intervalo de entre 2 y 6 μm (valor de ID_{50} , medido mediante difracción láser).

Entre los dispositivos productores de aerosol específicos que pueden utilizarse para la administración por inhalación se incluyen, aunque sin limitación, los inhaladores Cyclohaler[®], Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®], Autohaler[®], Turbohaler[®], Novlizer[®], Easyhaler[®], Aerolizer[®], Jethaler[®], Diskus[®], Ultrahaler[®] y Mystic[®]. Los dispositivos productores de aerosol pueden combinarse con espaciadores o aerocámaras, por ejemplo Aerochamber[®], Nebulator[®], Volumatic[®] y Rondo[®], para mejorar la eficiencia de la inhalación.

En el caso de la administración tópica, son formulaciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, las pomadas, cremas, lociones, pastas, geles, polvos, soluciones, emulsiones, suspensiones, aceites, sprays y parches (por ejemplo los sistemas terapéuticos transdérmicos).

Para los modos parenterales de administración tales como, por ejemplo, la administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, intraperitoneal e intraesternal se utilizan preferentemente soluciones (por ejemplo soluciones estériles y soluciones isotónicas). Preferentemente se administran mediante técnicas de inyección o de infusión.

En el caso de la administración intranasal, por ejemplo, los sprays y las soluciones que deben aplicarse en forma de gotas son formulaciones preferentes.

Para la administración intraocular, son formulaciones ejemplificadas las soluciones que deben aplicarse en forma de gotas, geles y pomadas.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden administrarse de manera que la dosis del compuesto activo se encuentre comprendida en el intervalo habitual para los activadores de RTT7. En particular, una dosis comprendida en el intervalo de entre 0,01 y 4.000 mg, preferentemente de entre 0,1 mg y 2.000 mg, más preferentemente de entre 0,5 mg y 1.000 mg, y todavía más preferentemente de entre 1 y 500 mg del compuesto activo al día, resulta preferente para un paciente adulto medio con un peso corporal de 70 kg. A este respecto, debe indicarse que la dosis depende, por ejemplo, del compuesto específico utilizado, de la especie tratada, de la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto tratado, del modo y tiempo de administración, de la tasa de excreción, de la severidad de la enfermedad que debe tratarse y de la combinación de fármacos.

La composición farmacéutica puede administrarse en una única dosis al día o en múltiples subdosis, por ejemplo 2 a 4 dosis al día. Una dosis unitaria única de la composición farmacéutica puede contener, por ejemplo, entre 0,01 y 4.000 mg, preferentemente entre 0,1 y 2.000 mg, más preferentemente entre 0,5 y 1.000 mg, todavía más preferentemente entre 1 y 500 mg, del compuesto activo. Además, la composición farmacéutica puede adaptarse a la administración semanal, mensual o incluso más infrecuente, por ejemplo mediante la utilización de un implante, por ejemplo un implante subcutáneo o intramuscular, mediante la utilización del compuesto activo en forma de una sal moderadamente soluble o mediante la utilización del compuesto activo acoplado a un polímero.

Se ha demostrado que los compuestos de la invención activan RTT7 en experimentos realizados según los ensayos proporcionados posteriormente. Los compuestos de la presente invención resultan útiles como agentes anticáncer para cánceres sensibles a la activación de RTT7.

Entre los cánceres ilustrativos se incluyen, aunque sin limitación, cáncer de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas, esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejidos blandos, testículo, estómago, piel, uréter, vagina y vulva; cánceres hereditarios, retinoblastoma y tumor de Wilms; leucemia, linfoma, enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T, síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido y malignidades asociadas al SIDA.

Preferentemente, los agonistas de RTT7 se utilizan para tratar cánceres de la piel o de riñón. La sensibilidad de un cáncer dado a la activación de RTT7 puede evaluarse mediante, aunque sin limitación, la medición de una reducción de la carga tumoral primaria o metastásica (regresión menor, parcial o completa), las alteraciones del homograma, las concentraciones alteradas de hormonas o citoquinas en sangre, la inhibición de incrementos adicionales de la carga tumoral, la estabilización de la enfermedad en el paciente, la evaluación de biomarcadores o marcadores de sustitución relevantes de la enfermedad, la supervivencia global prolongada de un paciente, el tiempo prolongado hasta la progresión de la enfermedad de un paciente, la supervivencia sin progresión prolongada de un paciente, la supervivencia sin enfermedad de un paciente, una calidad de vida mejorada de un paciente o la modulación de la comorbilidad de la enfermedad (por ejemplo, aunque sin limitación, dolor, caquexia, movilización, hospitalización, hemograma alterado, pérdida de peso, cicatrización de heridas o fiebre).

Los compuestos según la presente invención pueden resultar útiles además como modificadores de la respuesta inmunológica que pueden modular la respuesta inmunológica de varias maneras diferentes, convirtiéndolos en útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos.

Entre las citoquinas que pueden inducirse mediante la administración de compuestos según la invención se incluyen de manera general los interferones (IFN) y/o el factor α de necrosis tumoral (TNF- α), así como determinadas interleuquinas (IL). Entre las citoquinas cuya biosíntesis puede inducirse con compuestos de la invención se incluyen IFN- α , TNF- α , IL-1, 6, 10 y 12, y una diversidad de otras citoquinas. Entre otros efectos, las citoquinas inhiben la producción de virus y el crecimiento de las células tumorales, de manera que los compuestos resultan útiles en el tratamiento de tumores y enfermedades víricas.

Además de la capacidad de inducir la producción de citoquinas, los compuestos de la invención afectan a otros aspectos de la respuesta inmunológica innata. Por ejemplo, puede estimularse la actividad de las células asesinas naturales, un efecto que podría deberse a la inducción de las citoquinas. Los compuestos también pueden activar los macrófagos, que a su vez estimulan la secreción de óxido nítrico y la producción de citoquinas adicionales. Además, los compuestos pueden provocar la proliferación y diferenciación de los linfocitos B.

Los compuestos de la invención también pueden presentar un efecto sobre la respuesta inmunológica adquirida. Por ejemplo, aunque sin pretender restringirse a ninguna teoría en particular, no se cree que exista ningún efecto directo sobre las células T ni una inducción directa de las citoquinas de las células T, sino que la producción de la citoquina IFN- γ de las células T ayudante de tipo 1 (Th1) resulta inducida indirectamente y la producción de las citoquinas IL-4, IL-5 e IL-13 de las células T ayudante de tipo 2 (Th2) resulta inhibida con la administración de los compuestos. Esta actividad implica que los compuestos resultan útiles en el tratamiento de enfermedades en las que se desea la regulación positiva de la respuesta de Th1 y/o la regulación negativa de la respuesta de Th2. En vista de la capacidad de determinados compuestos de fórmula I de inhibir la respuesta inmunológica de Th2, se espera que los compuestos resulten útiles en el tratamiento de afecciones que se asocian a la sobreestimulación de una respuesta de Th2, tales como las enfermedades atópicas, por ejemplo la dermatitis atópica, el asma, la alergia, la rinitis alérgica, el lupus sistémico eritematoso; como adyuvante de vacuna para la inmunidad mediada por células, y posiblemente como tratamiento para enfermedades fúngicas recurrentes, la periodontitis y la infección por *Chlamydia*.

Los efectos de modificación de la respuesta inmunológica de los compuestos los convierten en útiles en el tratamiento de un amplio abanico de afecciones. Debido a su capacidad de inducir la producción de citoquinas, tales como IFN- α y/o TNF- α e IL-12, los compuestos resultan particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades

víricas y tumores. Esta actividad inmunomoduladora sugiere que los compuestos de la invención resultan útiles en el tratamiento de enfermedades tales como, aunque sin limitación, enfermedades víricas, incluyendo las verrugas genitales, las verrugas comunes, las verrugas plantares, la hepatitis B, la hepatitis C, el herpes simplex de tipos I y II, Molluscum contagiosum, VIH, VCM, VZV, las neoplasias intraepiteliales, tales como la neoplasia intraepitelial cervical, el papilomavirus humano (VPH) y las neoplasias asociadas; enfermedades fúngicas, por ejemplo por *Candida* o, *Aspergillus* y la meningitis criptocócica; las enfermedades neoplásicas, por ejemplo el carcinoma de células basales, la leucemia de células pilosas, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de células renales, el carcinoma de células escamosas, la leucemia mielógena, el mieloma múltiple, el melanoma, el linfoma no de Hodgkin, el linfoma cutáneo de células T y otros cánceres; las enfermedades parasitarias, por ejemplo por *Pneumocystis carinii*, la criptosporidiosis, la histoplasmosis, la toxoplasmosis, la infección por tripanosomas y la leishmaniasis, y las infecciones bacterianas, por ejemplo la tuberculosis, y por *Mycobacterium avium*. Entre las enfermedades o afecciones adicionales que pueden tratarse utilizando los compuestos de la invención se incluyen el eccema, la eosinofilia, la trombocitemia esencial, la lepra, la esclerosis múltiple, el síndrome de Ommen, el lupus discoidal, la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, y para incrementar o estimular la cicatrización de heridas, incluyendo las heridas crónicas.

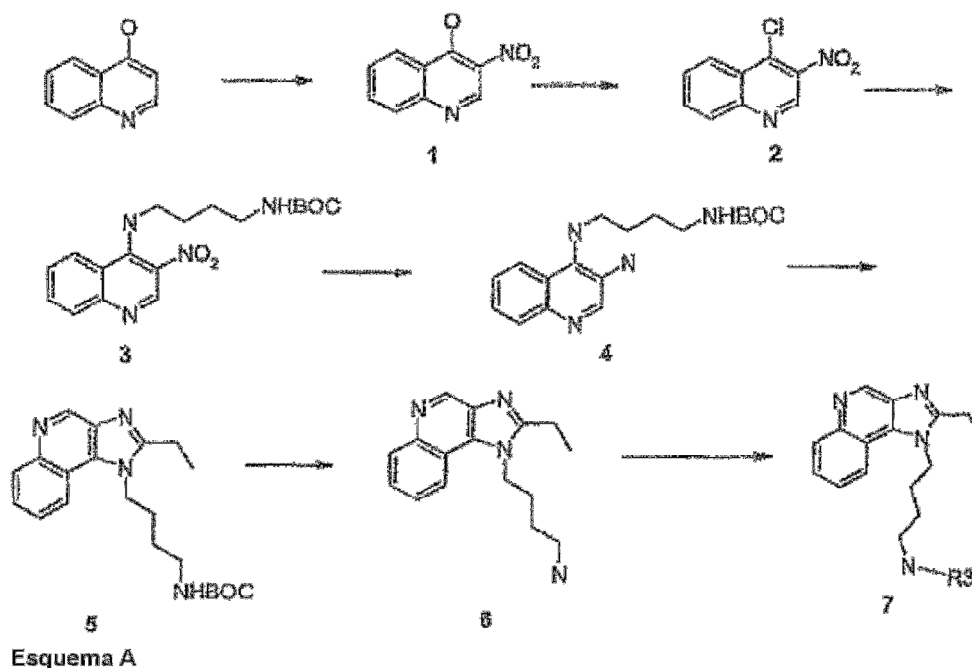
De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención proporciona un método de activación de RTT7 en un animal, especialmente un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I en el animal. Una cantidad eficaz de un compuesto variará según factores conocidos de la técnica, aunque se espera que sea una dosis de entre aproximadamente 100 ng/kg y aproximadamente 60 mg/kg, preferentemente de entre aproximadamente 10 µg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, más preferentemente de entre aproximadamente 10 µg/kg y aproximadamente 5 mg/kg.

La invención proporciona además un método de tratamiento de una infección vírica en un animal, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I en el animal. Una cantidad eficaz para tratar o inhibir una infección vírica es una cantidad que causará una reducción de una o más de las manifestaciones de la infección vírica, tales como las lesiones víricas, la carga vírica, la tasa de producción vírica, y la mortalidad, en comparación con animales de control no tratados. La cantidad exacta variará según factores conocidos de la técnica, aunque se espera que sea una dosis tal como se ha indicado anteriormente con respecto a la activación de RTT7, o una dosis de entre aproximadamente 100 ng/kg y aproximadamente 50 mg/kg, preferentemente de entre aproximadamente 10 µg/kg y aproximadamente 5 mg/kg.

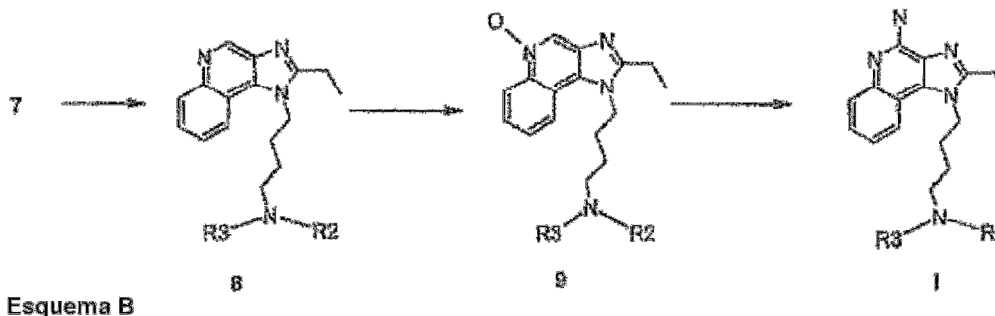
Una cantidad eficaz para tratar una afección neoplásica es una cantidad que causará una reducción del tamaño tumoral o del número de focos tumorales. Nuevamente, la cantidad exacta variará según factores conocidos de la técnica, aunque se espera que sea una dosis tal como se indica anteriormente con respecto a la activación de RTT7, o una dosis de entre aproximadamente 100 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, preferentemente de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg.

Los compuestos según la invención pueden prepararse, por ejemplo, tal como se indica a continuación y según las etapas de reacción indicadas a continuación, o, en particular, de la manera descrita a título de ejemplo en los ejemplos, posteriormente.

Tal como se muestra en el esquema de reacción A, un compuesto de fórmula 7, en la que R³ presenta el significado definido anteriormente, puede obtenerse mediante tratamiento de quinolín-4-ol con ácido nítrico, proporcionando su derivado nitro de fórmula 1, el cual se hace reaccionar adicionalmente con oxiclورو de fósforo en presencia de N,N-dimetilformaldehído, rindiendo 4-cloro-3-nitroquinolina de fórmula 2. El compuesto de fórmula 2, al reaccionar con *terc*-butiléster de ácido (4-aminobutil)-carbámico resultó en el compuesto de fórmula 4, que seguidamente se hizo reaccionar con ortopropionato de trietilo en presencia de tolueno, proporcionando el compuesto de fórmula 5. A continuación, se desprotegió el *terc*-butil-éster de ácido [4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-carbámico de fórmula 5, proporcionando 4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)-butilamina de fórmula 6. Seguidamente se trató un compuesto de fórmula 6 con cetonas heterocíclicas adecuadas, obteniendo un compuesto deseado de fórmula 7.

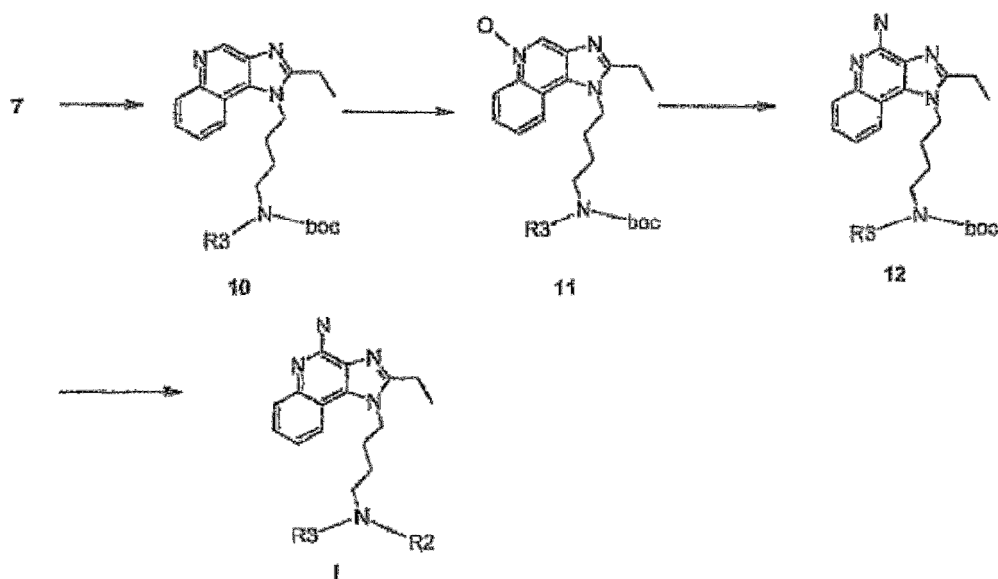


5 Tal como se muestra en el esquema de reacción B, el compuesto de fórmula I, en la que R^2 es $-\text{CO}-R^5$ y todos los demás símbolos presentan los significados definidos anteriormente, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 7 con anhídrido ácido adecuado de fórmula $R^5-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-R^5$, obteniendo un compuesto de fórmula 8 que seguidamente se trata con ácido m-cloroperbenzoico, rindiendo su derivado N-óxido de fórmula 9. Un compuesto de fórmula 9 se somete adicionalmente a aminación utilizando una solución acuosa (aq.) de amonio, obteniendo el compuesto deseado de fórmula I.



10 Tal como se muestra en el esquema de reacción C, el compuesto de fórmula I, en la que R^2 es hidrógeno y todos los demás símbolos presentan los significados definidos anteriormente, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 7 con dicarbonato de di-*tert*-butilo, obteniendo un compuesto de fórmula 10 que seguidamente se trata con ácido m-cloroperbenzoico, rindiendo su derivado N-óxido de fórmula 11. A continuación, el compuesto de fórmula 11 se somete adicionalmente a aminación con amonio acuoso, obteniendo un compuesto de fórmula 12, que se desprotege bajo condiciones ácidas para obtener el compuesto deseado de fórmula I.

15



Esquema C

Es conocido por el experto en la materia que, en presencia de varios centros reactivos en un compuesto de partida o intermediario, puede resultar necesario bloquear uno o más centros reactivos temporalmente con grupos protectores con el fin de permitir que se produzca la reacción específicamente en el centro de reacción deseado.

5

Los compuestos según la invención se aíslan y purifican de una manera conocida *per se*, por ejemplo mediante eliminación por destilación del solvente al vacío y recristalización del residuo obtenido a partir de un solvente adecuado o sometándolo a uno de los métodos de purificación habituales, tal como la cromatografía de columna en un material de soporte adecuado.

10

Las sales de los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden obtenerse mediante disolución del compuesto libre en un solvente adecuado (por ejemplo una cetona, tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol) que contenga el ácido o base deseado, o al que se añade seguidamente el ácido o base deseado. El ácido o base puede utilizarse en la preparación de la sal, dependiendo de si se trata de un ácido o base mono- o polibásico y dependiendo de la sal que se desee, en una proporción cuantitativa quimioar o una diferente de la misma. Las sales se obtienen mediante filtración, reprecipitación, precipitación con un no solvente de la sal o mediante evaporación del solvente. Las sales obtenidas pueden convertirse en los compuestos libres que, a su vez, pueden convertirse en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente no aceptables, que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos del procedimientos durante la fabricación a escala industrial, pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia.

20

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden convertirse en los N-óxidos de los mismos, por ejemplo con ayuda de peróxido de hidrógeno en metanol o con ayuda de ácido m-cloroperoxibenzoico en diclorometano. Al experto en la materia le resultarán familiares las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

25

Pueden obtenerse diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos y sales según la invención que se encuentran presentes en forma de dichos estereoisómeros, por ejemplo mediante síntesis asimétrica, mediante la utilización de compuestos de partida quirales en la síntesis y dividiendo las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis.

30

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas pueden separarse en enantiómeros puros y diastereómeros puros mediante métodos conocidos por el experto en la materia. Preferentemente, las mezclas diastereoméricas se separan mediante cristalización, en particular mediante cristalización fraccionada, o mediante cromatografía. Las mezclas enantioméricas pueden separarse, por ejemplo mediante la formación de diastereómeros utilizando un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. A modo de agentes auxiliares quirales, por ejemplo, pueden utilizarse ácidos quirales para separar las bases enantioméricas, y las bases quirales pueden utilizarse para separar los ácidos enantioméricos mediante la formación de sales diastereoméricas. Además, pueden formarse derivados diastereoméricos, tales como ésteres diastereoméricos, a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, utilizando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Además, pueden utilizarse complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar las mezclas enantioméricas.

40

Alternativamente, las mezclas enantioméricas pueden dividirse utilizando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

5 Tal como apreciará el experto en la materia, la invención no se encuentra limitada a las formas de realización particulares descritas en la presente memoria, sino que cubre la totalidad de las modificaciones de dichas formas de realización que se encuentran comprendidas dentro del espíritu y alcance de la invención según se define en las reivindicaciones adjuntas.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención en mayor detalle, sin restringirla. Pueden prepararse de manera análoga compuestos adicionales según la invención, de los que la preparación no se encuentra descrita explícitamente.

15 Los compuestos que se mencionan en los ejemplos y las sales de los mismos representan formas de forma de realización preferida de la invención.

Ejemplos

Los Ejemplos V, VI y VII se proporcionan meramente a título ilustrativo y no reflejan el alcance de la invención.

20 Preparación de 4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)-butilamina de fórmula 6

Etapa I: 3-nitro-quinolín-4-ol

25 Una mezcla de quinolín-4-ol (1 eq.) en ácido propiónico se calentó a 125°C bajo agitación. Se añadió gota a gota ácido nítrico (2,2 eq.) a la solución bajo agitación, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 125°C. La reacción se agitó a 125°C durante 15 minutos y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con etanol y se recogió el sólido mediante filtración al vacío. El sólido se lavó sucesivamente con etanol, agua y etanol. El sólido amarillo resultante se calentó en etanol bajo reflujo y se filtró de la mezcla caliente, proporcionando 3-nitro-quinolín-4-ol puro.

30 Etapa II: 4-cloro-3-nitro-quinolína

35 Se añadió lentamente oxícloruro de fósforo (1,2 eq.) a una suspensión bien agitada de compuesto de fórmula 1 obtenida en la etapa I en N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 50°C bajo agitación durante 30 minutos. La solución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo/agua. Se recogió un sólido mediante filtración y se secó, proporcionando 4-cloro-3-nitro-quinolína.

Etapa III: {4-[(3-nitroquinolín-4-il)amino]butil}carbamato de *tert*-butilo

40 Se añadió un compuesto de fórmula 2 (1 eq.) a una solución de *tert*-butil-éster de ácido (4-aminobutil)-carbámico (1,2 eq.) y trietilamina (1,5 eq.) en etanol. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 minutos y después se diluyó con agua, precipitando el producto impuro, que se separó mediante filtración. Se añadió solución saturada de hidróxido amónico al filtrado y el sólido precipitado se recogió mediante filtración al vacío y se secó, rindiendo {4-[(3-nitroquinolín-4-il)amino]butil}carbamato de *tert*-butilo de fórmula 3.

45 Etapa IV: {4-[(3-aminoquinolín-4-il)amino]butil}carbamato de *tert*-butilo

50 Una suspensión de compuesto de fórmula 3 (1 eq.), paladio al 5% sobre carbono (2% en peso) y sulfato de magnesio en acetato de etilo se hidrogenó en un aparato de Parr a 50 psi de gas hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante seguidamente se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, rindiendo un sólido en bruto, que seguidamente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando {4-[(3-aminoquinolín-4-il)amino]butil}carbamato de *tert*-butilo de fórmula 4.

Etapa V: [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]-quinolín-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo

55 A una solución de compuesto de fórmula 4 (1 eq.) en tolueno se añadió ortopropionato de trietilo (2 eq.) y la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de entre 80°C y 90°C durante 5 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el solvente, eliminando 50% del tolueno. A una mezcla de reacción restante se añadió hielo-agua y el producto se precipitó en forma de sólido blanco, que seguidamente se separó mediante filtración al vacío y se secó, proporcionando [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]carbamato de *tert*-butilo de fórmula 5.

60 Etapa VI: 4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)bután-1-amina

65 Una solución de *tert*-butil-éster de ácido [4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]carbámico de fórmula 5 obtenido en la etapa V en ácido trifluoroacético se agitó a 40°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se

vertió sobre una mezcla de hielo-agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)bután-1-amina de fórmula 6.

5 **Ejemplo I: N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)acetamida**

Etapa I: N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidrotiofén-3-amina

10 A una suspensión de 4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)-butilamina obtenida en la etapa VI en tetrahydrofurano se añadió ácido acético (1 eq.) y dihidrotiofén-3-ona (1,1 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,2 eq.) a la mezcla de reacción durante un periodo de 1 hora y la suspensión resultante seguidamente se agitó durante 4 a 5 horas. Seguidamente la reacción se desactivó con metanol y se concentró a sequedad. La mezcla de reacción se basificó utilizando solución acuosa de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, rindiendo un sólido pegajoso. A continuación, el producto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando [4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-(tetrahydro-tiofén-3-il)-amina.

Etapa II: N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(tetrahydro-3-tienil)acetamida

20 A una solución de [4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-(tetrahydro-tiofén-3-il)amina en diclorometano se añadió trietilamina (1,5 eq.) y anhídrido acético (1,5 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, proporcionando N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(tetrahydro-3-tienil)acetamida.

Etapa III: N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)-N-[4-(2-etil-5-oxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]acetamida

30 A una solución de N-[4-(2-etil-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(tetrahydro-tiofén-3-il)-acetamida en cloroformo se añadió ácido m-cloroperbenzoico (4 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, rindiendo una masa pegajosa. A continuación, el producto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)-N-[4-(2-etil-5-oxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]acetamida.

Etapa VI: N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)acetamida

40 A una solución de (1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ 6-tiofén-3-il)-N-[4-(2-etil-5-oxiimidazo[4,5-c]quinolín-1-il)-butil]acetamida en cloroformo se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (1,2 eq.), seguido de solución acuosa de hidróxido amónico. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, rindiendo un sólido pegajoso, que seguidamente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título.

45 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,29 (dd, 1H, J=8,4 y J=3,0 Hz), 8,21 (dd, 1H, J=8,4 Hz, J=3,0 Hz), 7,65 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 3,02 (q, 2H), 2,34 (d, 2H), 2,2 (t, 1H), 2,1 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (t, 3H).

Los Ejemplos 2 a 4 también se prepararon mediante el procedimiento siguiente del Ejemplo I.

50 **Ejemplo II: N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1-metil-1-oxidopiperidín-4-il)acetamida**

55 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,24 (dd, 1H; J=8,4 y J=3,0 Hz), 8,19 (dd, 1H, J=8,4 y J=3,0 Hz), 7,60 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 4H), 3,12 (q, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,51 (t, 3H).

Ejemplo III: 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]amino}-2,5-anhidro-1,3,4-trideoxipentitol

60 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (dd, 1H, J=8,4 y J=3,0 Hz), 8,29 (dd, 1H, J=8,4 y J=3,0 Hz), 7,63 (m, 2H), 5,56 (a, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,35 (t, 2H), 3,12 (q, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (d, 3H), 1,8 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,51 (t, 3H).

Ejemplo IV: N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1-bencil-2-metil-1-oxidopirrolidín-3-il)acetamida

5 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,31 (dd, 1H, J=8,4 y J=3,0 Hz), 8,15 (dd, 1H, J=8,4 Hz, J=3,0 Hz), 7,62 (m, 2H), 7,55 (m, 5H), 5,59 (s, 2H), 4,50 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,21 (q, 2H), 2,19 (d, 2H), 2,15 (t, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (t, 3H).

Ejemplo V: 2-etil-1-[4-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino)butil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-4-aminaEtapa I: N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-amina

15 A una suspensión de 4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)bután-1-amina obtenida en la etapa VI del Ejemplo 1 en tetrahidrofurano se añadió ácido acético (1 eq.) y tetrahidropirán-4-ona (1,1 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,2 eq.) a la mezcla de reacción durante un periodo de 1 h y la suspensión resultante seguidamente se agitó durante 4 a 5 h. A continuación, la reacción se desactivó con metanol y se concentró a sequedad. La mezcla de reacción se basificó utilizando solución acuosa de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, rindiendo un sólido pegajoso. A continuación, el producto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-amina.

Etapa II: [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

25 A una solución de N-[4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-amina en diclorometano se añadió trietilamina (1,5 eq.), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,5 eq.) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó por completo y se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, proporcionando [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Etapa III: [4-(2-etil-5-oxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

35 A una solución de [4-(2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en cloroformo se añadió ácido m-cloroperbenzoico (4 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, rindiendo una masa pegajosa. A continuación, el producto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando [4-(2-etil-5-oxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Etapa IV: [4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

45 A una solución de [4-(2-etil-5-oxido-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en cloroformo se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (1,2 eq.) seguido de solución acuosa de hidróxido amónico. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, rindiendo un sólido pegajoso, que seguidamente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando [4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Etapa V: 2-etil-1-[4-(tetrahidro-2H-pirán-4-ilamino)butil]-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-4-amina

50 Una solución de [4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]tetrahidro-2H-pirán-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en ácido trifluoroacético se agitó a 40°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo-agua y se extrajo con cloroformo.

55 La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

60 RMN-¹H (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 8,2 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,75 (m, 2H), 7,6 (dt, 1H, J=1,5 y 7,2 Hz), 4,69 (t, 2H), 4,01 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,4 (m, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,0 (m, 4H), 1,9 (m, 4H), 1,5 (t, 3H).

Los Ejemplos 6 y 7 se prepararon también mediante el procedimiento siguiente del Ejemplo 5.

Ejemplo VI: 1-[4-(1-azabicyclo[2.2.2]et-3-ilamino)butil]-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-4-amina

65 RMN-¹H (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 8,01 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,67 (dd, 1H, J=1,2 y 8,4 Hz), 7,4 (dt, 1H, J=1,5 y 7,8 Hz), 7,33 (dt, 1H, J=1,2 y 7,5 Hz), 4,5 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (q, 2H), 2,7 (m,

2H), 1,9 (m, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,3 (m, 3H).

Ejemplo VII: 1-{4-[(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-tiocromén-4-il)amino]butil}-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-4-amina

RMN-¹H (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 8,2 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,80 (dt, 1H, J=1,5 y 6,3 Hz), 7,73 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,64 (dt, 1H, J=1,5 y 7,5 Hz), 7,5 (m, 4H), 4,59 (t, 2H), 3,97 (t, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,02 (q, 2H), 2,71 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (t, 3H).

Ejemplo A: perfilado in vitro

Se establecieron ensayos celulares con una línea celular de cáncer humano (PCIR-1) o fracciones de PBMC humanas para someter a ensayo compuestos para la activación de RTT7.

Se comprobó la especificidad para RTT7 y RTT9 mediante la adición de cloroquina, que anula la señalización a través de los RTT endosómicos. El sistema de PCIR-1 resulta adecuado para medir la citoquina IP10 asociada a interferón mediante un ensayo con perlas en el formato de 384 pocillos.

Expresión de ARNm de RTT en PCIR-1 (análisis mediante PCR TaqMan)

RTT1 ++, RTT2 (+), RTT3 +, RTT4 ++, RTT5 (+), RTT6 ++, RTT7 ++, RTT8 -, RTT9 +++, RTT10 -.

El tratamiento de esta línea celular con los compuestos de referencia agonistas de RTT LPS (ago de RTT4), resiquimod (imidazoquinolina) y H2006 (oligonucleótido CpG) resulta en una fuerte inducción de ARNm de citoquinas. También se detecta la respuesta a ARN de doble cadena poli I-C (ago de RTT3) (inducción de 40 veces de IP-10 tras 15 h) y MALP-2 (ago de heterodímero RTT 2/6, inducción de 100 veces de IP-10 tras 15 h).

Se confirmaron los datos de inducción del ARN mediante análisis Luminex en paralelo que mostraba una fuerte liberación de citoquinas IP-10 e IL8, en particular, y también niveles significativos de proteínas IL6, IL12p40/p70 e IL10.

La señalización mediante RTT7 y RTT9 (ambos expresados en endosomas) puede bloquearse completamente mediante la adición de cloroquina, que es conocido que altera el gradiente endosómico de pH. En contraste, la señalización de RTT4 por LPS no resulta afectada (fig. 1).

El concepto actual de una cascada de cribado de agonistas de RTT en un formato de rendimiento alto o medio se resume en la figura 2.

Los compuestos de la presente invención se someten a ensayo para la inducción especificada de citoquinas a los niveles de ARNm o de proteína. Los compuestos mostraban eficacia en los ensayos celulares (figura 3).

Ejemplo B: perfilado in vivo de PD

A continuación se muestran estudios siguientes con los compuestos de referencia y los compuestos según la invención en el modelo de metástasis pulmonar Renca, tal como se describe en Leja A., Hofmann H.P., Maier T., Drache D., Grebe C., Fischer S., Gimmnich P., Sanders K., Gekeler V., Metastasis of murine Renca kidney cancer cells to the lungs of Balb/c mice is strongly suppressed by TLR9 or TLR7 agonists. Resumen nº 3552, Proc. Am. Cancer Res. 48, 2007.

Las figuras 4A y 4B muestran los resultados de los compuestos de referencia (agonistas de RTT9, así como de RTT7, que son SMOL u oligonucleótidos; TOG=7-tia-8-oxoguanosina; IMDZQ=derivado imidazoquinolina).

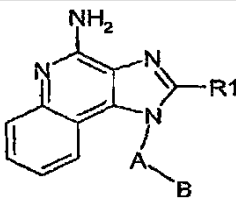
En particular, se trataron ratones Balb/c hembra (n=10) durante 4 días consecutivos desde el día 1 o el día 8 tras la inyección de células tumorales LacZ Renca, respectivamente. Los SMOL se aplicaron en PEG al 20%, los oligonucleótidos en NaCl al 0,9%, tal como se indica. Se extirparon los pulmones 25 días después de la inyección de células tumorales (ver la figura 4A). Además, se trataron ratones Balb/c hembra (n=5) durante 4 días consecutivos tal como se indica. Se aplicaron los SMOL en PEG al 20%, los oligonucleótidos, en NaCl al 0,9%. El día 4 de tratamiento, se recogió sangre mediante el plexo orbital y se extirparon los bazo. A continuación, se aisló el ARNm para el análisis de expresión mediante qPCR. Se normalizaron los datos respecto al control de vehículo (se fijó la media en 1). Se llevó a cabo la evaluación estadística mediante un ensayo de Mann-Whitney (ver la figura 4B).

Bajo las condiciones indicadas anteriormente para los SMOL como compuestos de referencia, se examinaron 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]amino}-2,5-anhidro-1,3,4-trideoxipentitol (ago 1 de RTT, Ejemplo III) y N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)acetamida (ago 2 de RTT, Ejemplo I), ago 1 de RTT, ambos compuestos según la invención, en el modelo de metástasis pulmonar Renca.

El 3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]amino}-2,5-anhidro-1,3,4-trideoxipentitol (ago 1 de RTT, Ejemplo III) demostró un potente efecto antimetastásico con eliminación prácticamente completa de los pulmones tras un tratamiento corto (d1-4) (figura 5).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



(I)

5

en la que

R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

10

- H, alquilo, alquinilo, arilo, alcoxi, heterociclilo y heteroarilo,

15

en el que alquilo, alquinilo, arilo, alcoxi, heterociclilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en: -H, -OH, halógeno, -CO-N(R₄)₂, -N(R₄)₂, -CO-alquilo C₁₋₁₀, -CO-O-alquilo C₁₋₁₀, -N₃, arilo y heterociclilo, siendo cada R₄ independientemente seleccionado de entre el grupo que consiste en -H, alquilo C₁₋₁₀, -alquil C₁₋₁₀-arilo o arilo,

A es alquilo C₁-C₆,

20

B es -N(R₂)(R₃),

R₂ es -(CO)-R₅,

R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

25

alquilo, incluido los grupos de cadena lineal y ramificada y los grupos cíclicos, alquinilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo,

30

cada uno de los cuales puede encontrarse no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en -H, -OH, halógeno, -CN, -NO₂, -COOH, -SH, -CO-alquilo C₁₋₆, -CO-O-alquilo C₁₋₆, -N₃, arilo, heterociclilo, -CO-arilo o -CO-heterociclilo,

R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

35

alqueno, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo,

en el que alqueno, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden encontrarse no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en -H, alquilo, alqueno, alcoxi, halógeno, -OH, -N₃,

40

trifluorometilo, -alquil-arilo, -O-alquil-arilo, -CO-arilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -CO-heteroarilo, -CO-O-alquilo, -CO-N-alquilo, -CO-N-arilo,

45

o solvatos, sales, N-óxidos o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos.

2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R₁ es alquinilo o alcoxi.

50

3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que R₃ es heterociclilo, que puede encontrarse no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, halógeno y -OH.

55

4. Compuesto de fórmula 1 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en dioxo-tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, piridina, tetrahidropiranilo y azabicyclooctanilo, cada uno de los cuales puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, arilo, alquilo, alcoxi, trifluorometilo o combinaciones de los mismos.

5. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₁ es alquilo, preferentemente etilo.
- 5 6. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₅ es alquilo, preferentemente metilo.
7. Compuesto según la reivindicación 1, que es:
- 10 N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)acetamida,
N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1-metil-1-oxidopiperidín-4-il)acetamida,
3-{acetil[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]amino}-2,5-anhidro-1,3,4-trideoxipentitol,
N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-1-il)butil]-N-(1-bencil-2-metil-1-oxidopirrolidín-3-il)acetamida,
- 15 o solvatos, sales, N-óxidos o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su utilización como medicamento.
9. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende una cantidad del compuesto de fórmula I, o solvatos, sales, N-óxidos o estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos, suficiente para proporcionar una dosis de entre aproximadamente 100 ng/kg y aproximadamente 50 mg/kg, preferentemente de entre aproximadamente 10 µg/kg y aproximadamente 5 mg/kg del compuesto al sujeto.
- 25 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 10, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad vírica o neoplásica.
- 30 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 10, para su utilización en el tratamiento de un cáncer seleccionado de entre el grupo que comprende cáncer de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, colon, glándulas endocrinas, esófago, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, laringe e hipofaringe, mesotelioma, sarcoma, ovario, páncreas, próstata, recto, renal, intestino delgado, tejidos blandos, testículo,
- 35 estómago, piel, uréter, vagina y vulva; cánceres hereditarios, retinoblastoma y tumor de Wilms; leucemia, linfoma, enfermedad no de Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T, síndrome mielodisplásico, neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos, cánceres de sitio primario desconocido y malignidades asociadas al SIDA.
- 40 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9 o 10, para su utilización en el tratamiento de una afección médica seleccionada de entre el grupo que comprende las verrugas genitales; las verrugas comunes; las verrugas plantares; la hepatitis B; la hepatitis C; el herpes simplex de tipos I y II; *Molluscum contagiosum*; VIH, VCM, VZV; las neoplasias intraepiteliales, incluyendo la neoplasia intraepitelial cervical, el papilomavirus humano (VPH) y las neoplasias asociadas; las enfermedades fúngicas, incluyendo *Candida*, o *Aspergillus* y la meningitis criptocócica; las enfermedades neoplásicas, incluyendo el carcinoma de células basales; la leucemia de células pilosas, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de células renales; el carcinoma de células escamosas, la leucemia mielógena, el mieloma múltiple; el melanoma, el linfoma no de Hodgkin, el linfoma cutáneo de células T y otros cánceres; las enfermedades parasitarias, incluyendo *Pneumocystis carinii*, la criptosporidiosis, la histoplasmosis, la toxoplasmosis, la infección por tripanosomas y la leishmaniasis; las infecciones bacterianas, incluyendo la tuberculosis y *Mycobacterium avium*; el eccema; la eosinofilia; la trombocitemia esencial; la lepra; la esclerosis múltiple; el síndrome de Ommen; el lupus discoidal; la enfermedad de Bowen; la papulosis bowenoide; y las enfermedades atópicas, incluyendo la dermatitis atópica; el asma; la alergia; la rinitis alérgica; el lupus sistémico eritematoso; las enfermedades fúngicas recurrentes, la periodontitis y la infección por *Chlamidia*; o para su uso como vacuna adyuvante para la inmunidad mediada por
- 50 células; o para su uso para incrementar o estimular la cicatrización de heridas, incluyendo las heridas crónicas.
- 55 14. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en la preparación de un medicamento.

Vossius & Partner
Siebertstraße 4
81675 München

4SC AG
Deutschland
Our Ref: P2286 PCT BLN

Fig. 1

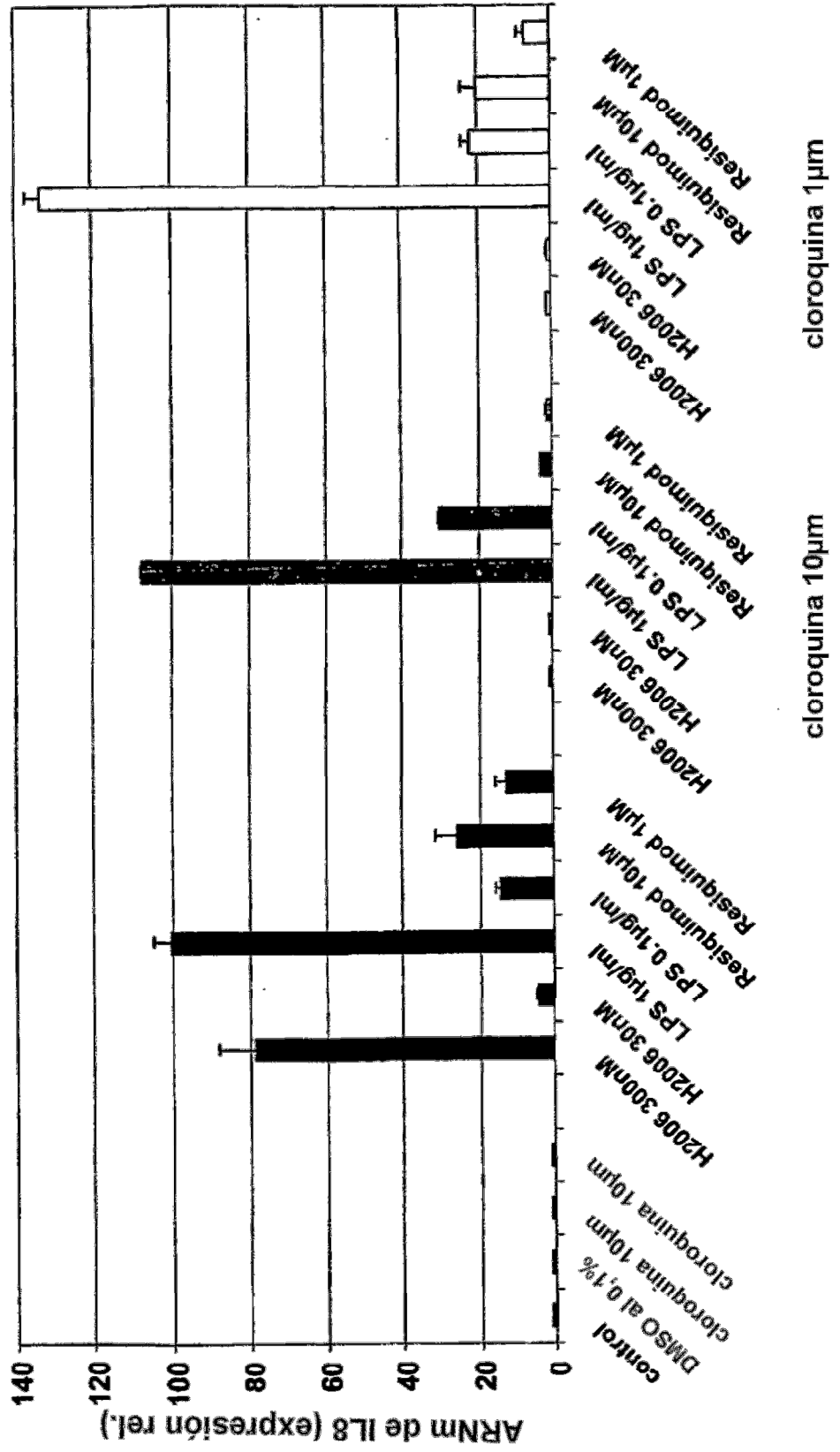


Fig. 2

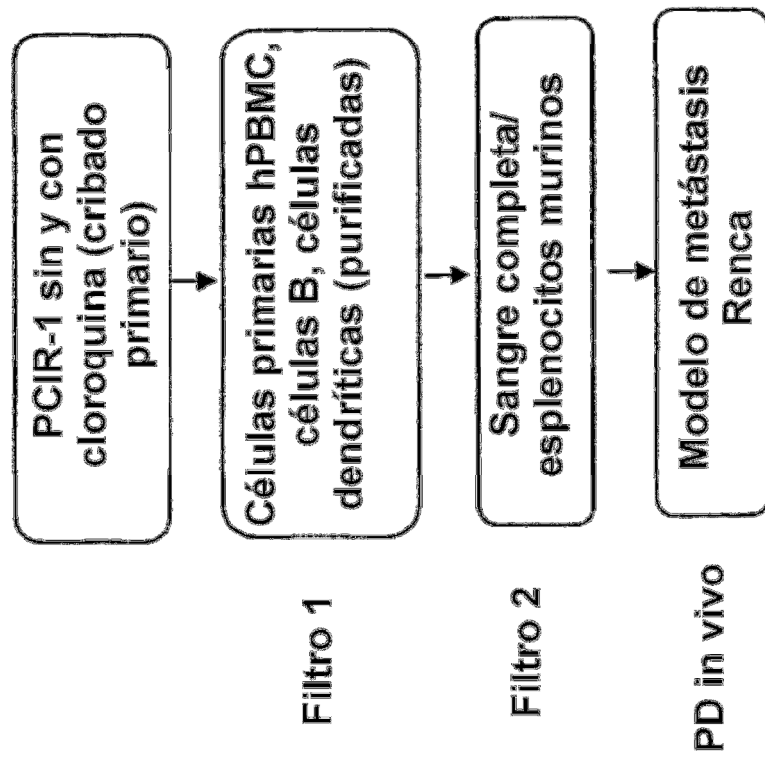
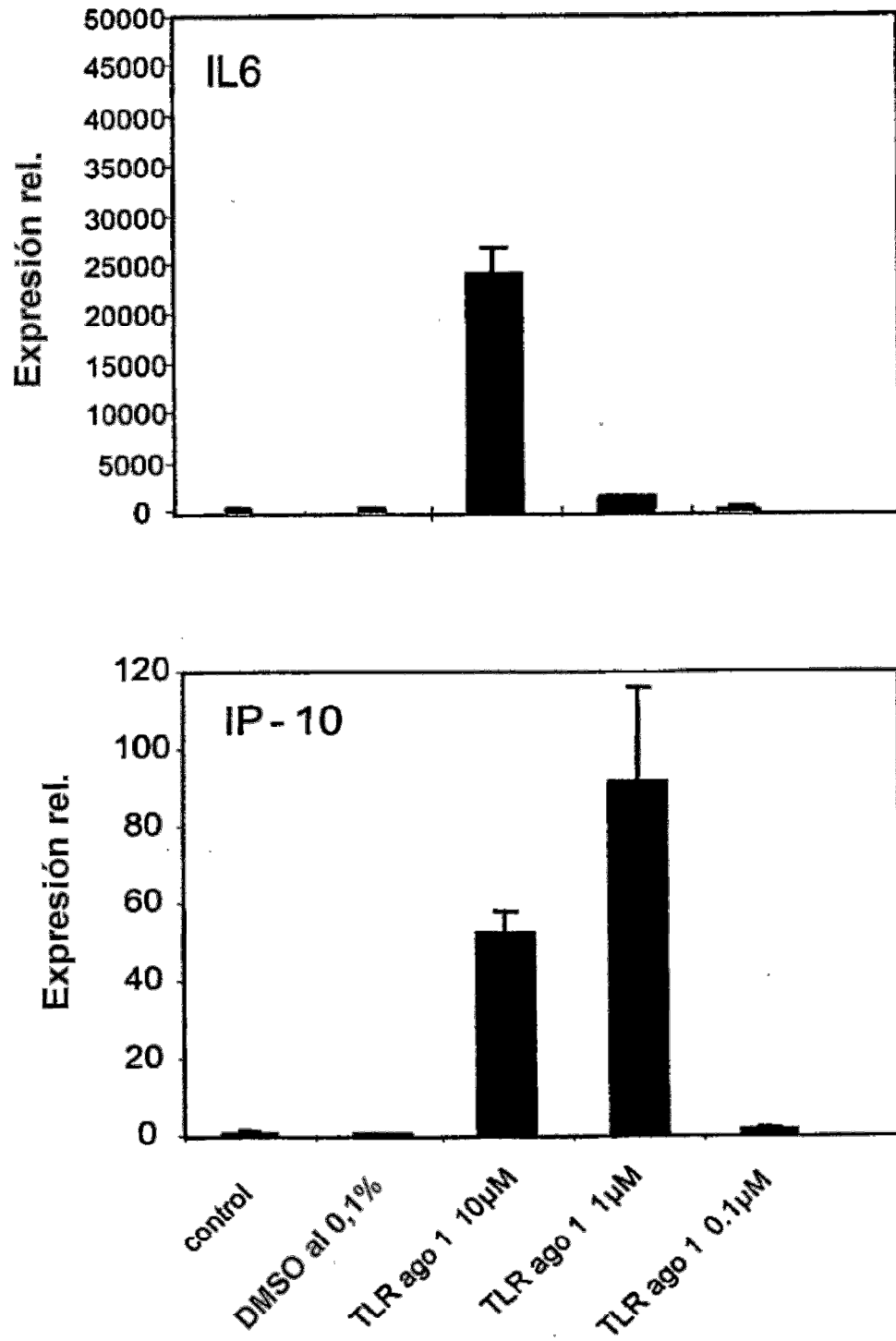
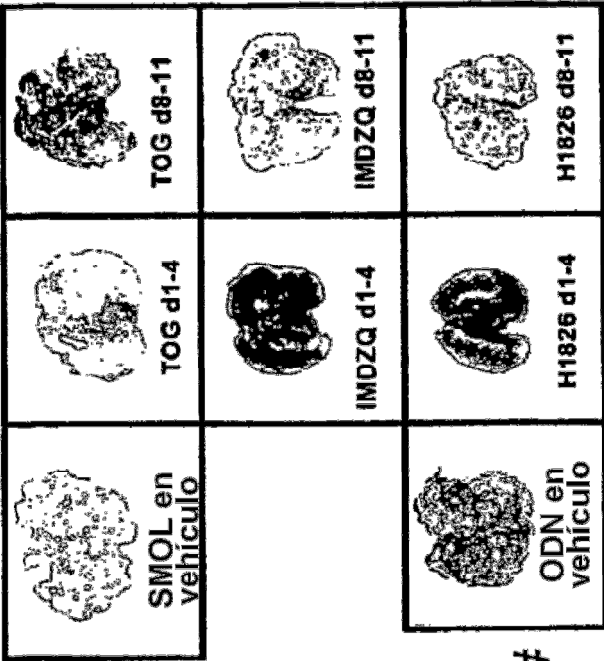
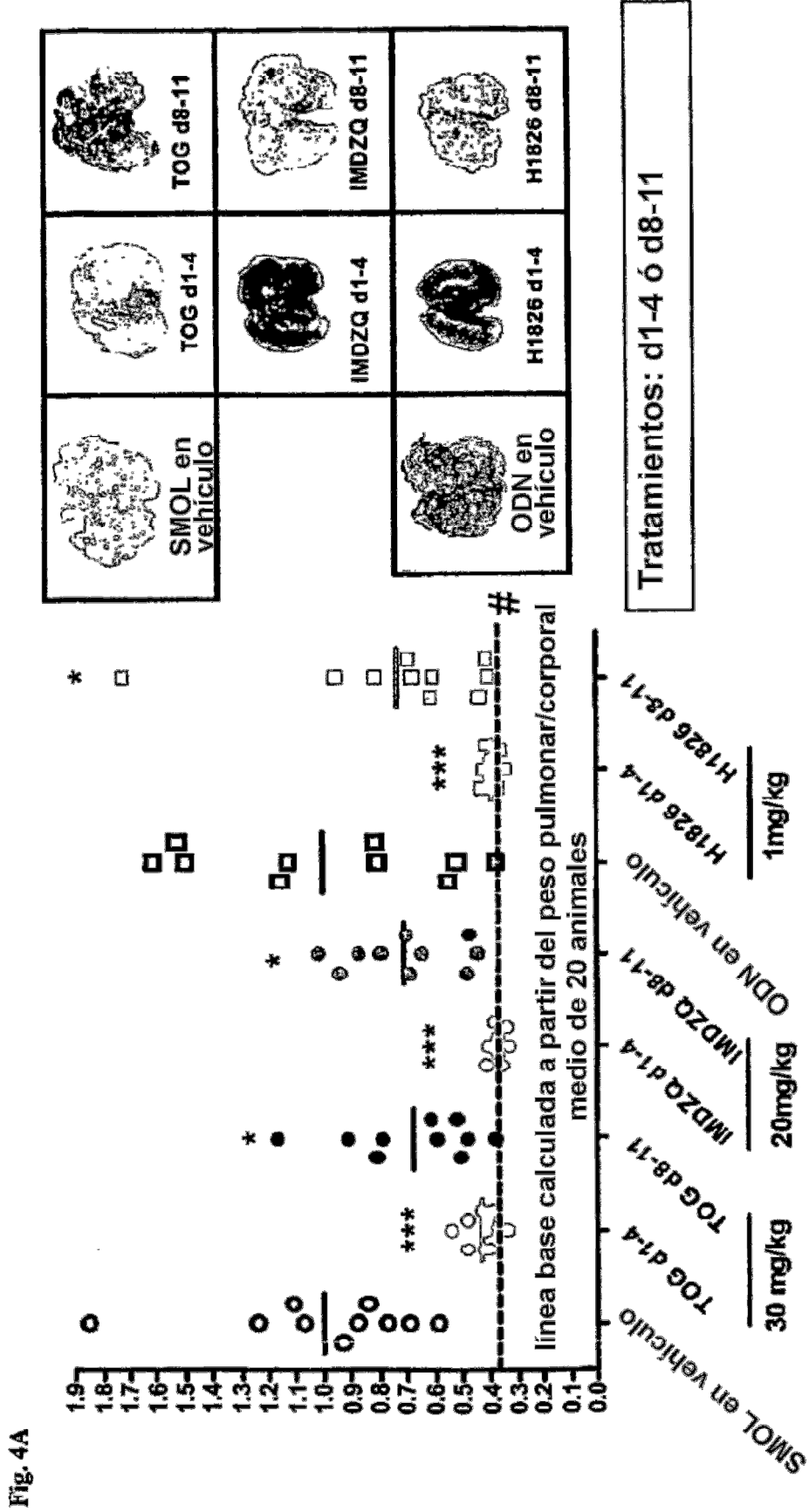


Fig. 3





Tratamientos: d1-4 ó d8-11

Fig. 4B

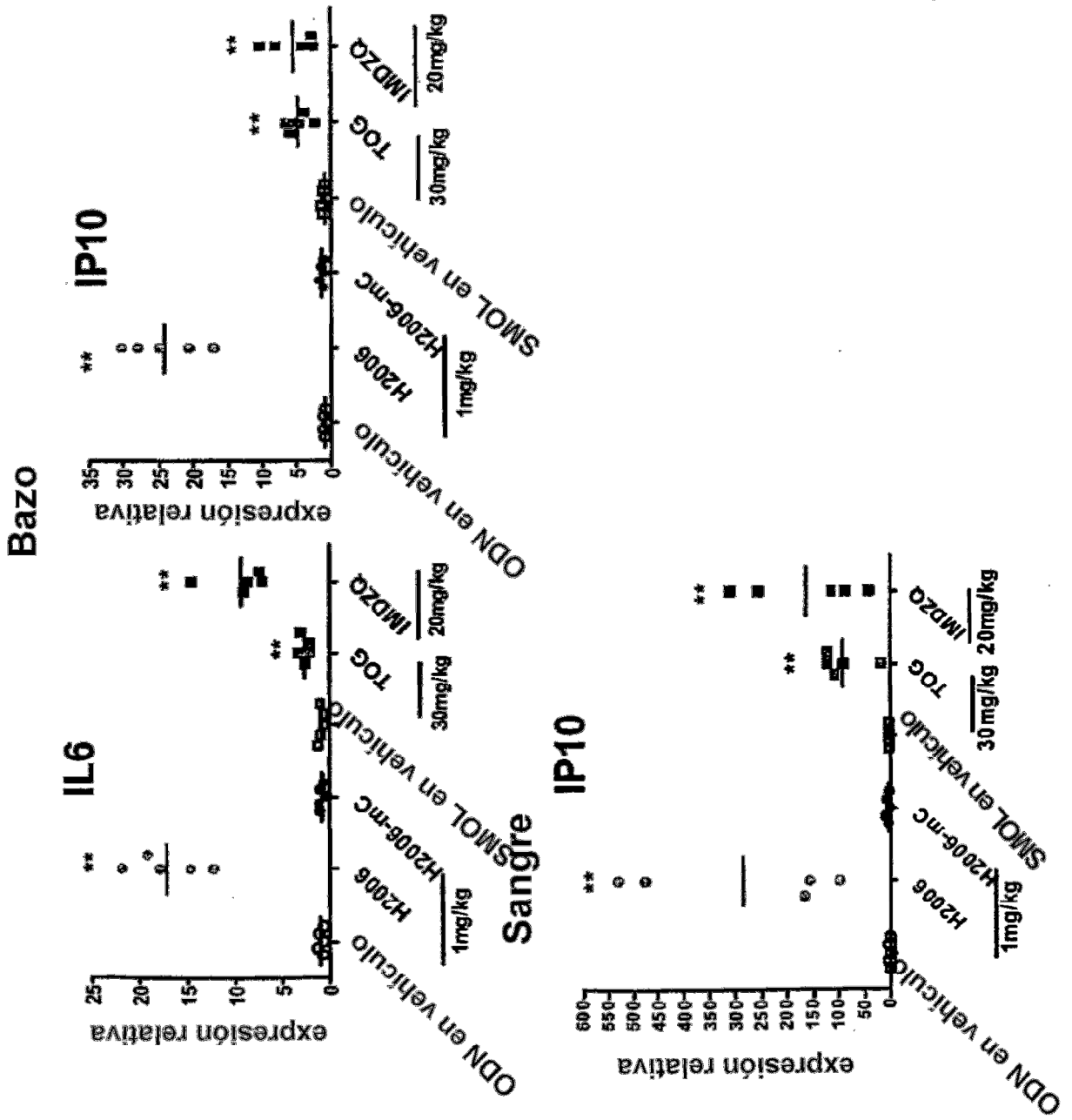


Fig. 5 Carcinoma renal Renca murino, peso pulmonar en d28 (sección)

