

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 826**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2004** **E 04780921 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015** **EP 1653959**

54 Título: **Modificadores de la respuesta inmune modificados con lípidos**

30 Prioridad:

14.08.2003 US 640904

30.10.2003 US 515604 P

13.02.2004 US 544561 P

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

16.09.2015

73 Titular/es:

3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY

(100.0%)

3M Center P.O. Box 33427

St. Paul, MN 55133-3427, US

72 Inventor/es:

WIGHTMAN, PAUL D.,

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 545 826 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

Modificadores de la respuesta inmune modificados con lípidos

- 5 Esta invención se refiere a compuestos de imidazoquinolina, a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y al uso de dichos compuestos como inmunomoduladores para inducir o inhibir la biosíntesis de citocinas en animales y en el tratamiento de enfermedades incluyendo enfermedades víricas y neoplásicas.

Antecedentes

- 10 En la década de los 50 del siglo pasado, se desarrolló el sistema de anillo 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina, y se sintetizó la 1-(6-metoxi-8-quinolinil)-2-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina para su posible uso como un agente antipalúdico. Posteriormente, se ha notificado la síntesis de varias 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolinas sustituidas. Por ejemplo, se sintetizó la 1-[2-(4-piperidil)etil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina como posible agente anticonvulsivo y cardiovascular. También se han notificado varias 2-oxoimidazo[4,5-*c*]quinolinas.

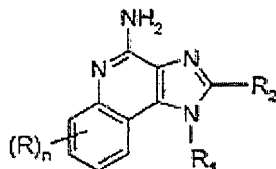
- Posteriormente, se ha descubierto que algunas 1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-aminas y derivados 1-sustituidos y 2-sustituidos de las mismas pueden ser útiles como agentes antivíricos, broncodilatadores e inmunomoduladores. Posteriormente, se sintetizaron algunos compuestos sustituidos de 1*H*-imidazo [4,5-*c*] piridin-4-amina, quinolin-4-amina, tetrahidroquinolin-4-amina, naftiridin-4-amina, y tetrahidronaftiridin-4-amina así como determinados análogos de compuestos de tiazolo y oxazolo, y se descubrió que eran útiles como modificadores de las respuestas inmunes (IRM), convirtiéndolos en útiles para el tratamiento de una variedad de trastornos.

- 25 Existe un interés continuado y una necesidad de compuestos que tengan la capacidad de modular la respuesta inmune, mediante inducción de la biosíntesis de citocinas u otros mecanismos.

- En US-A-2003/0096835 se describen compuestos de imidazoquinolina y tetrahidroimidazo-quinolina que incluyen funcionalidades éter y amida en la posición 1 y son útiles como modificadores de la respuesta inmune. Esta referencia indica que los compuestos y las composiciones pueden inducir la biosíntesis de varias citocinas y son útiles en el tratamiento de una variedad de dolencias incluyendo enfermedades víricas y enfermedades neoplásicas.

Sumario

- 35 La presente invención se refiere a un compuesto que se representa mediante la siguiente Fórmula III:



III

en donde:

- 40 R_1 tiene la fórmula alquileo C_{1-5} -L- R_{1-1} , en donde:

el alquileo C_{1-5} está interrumpido con un grupo -O-, y en donde alquileo incluye grupos de cadena lineal, cadena ramificada y grupos cíclicos;

- 45 L es un enlace o un grupo enlazador funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH-S(O)₂-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)-, -NH-S(O)₂-NR₃-, -NH-C(O)-NR₃-, -NH-C(S)-NR₃-, -NH-C(O)-O-, -O-, -S-, y -S(O)₂-; y

R_{1-1} es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

- 50 R se selecciona del grupo que consiste en

halógeno,

- 55 hidroxilo,

alquilo,

- alquenilo,
haloalquilo,
- 5 alcoxi,
alquiltio, y
-N(R₃)₂;
- 10 R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
n es de 0 a 4;
- 15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en:
hidrógeno;
alquilo;
- 20 alquenilo;
arilo;
- 25 heteroarilo;
heterociclilo;
alquilen-Y-alquilo;
- 30 alquilen-Y-alquenilo;
alquilen-Y-arilo; y
- 35 alquilo o alquenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
-OH;
halógeno;
- 40 -N(R₄)₂;
-C(O)-alquilo C₁₋₁₀;
- 45 -C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀;
-N₃;
arilo;
- 50 heteroarilo;
heterociclilo;
- 55 —C(O)-arilo; y
-C(O)-heteroarilo;
- 60 Y es -O- o -S(O)₀₋₂;
- 65 cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y alquenilo C₂₋₁₀; y
con la condición de que cuando L es -NH-S(O)₂-, y n es 0, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene más de 16 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Algunas realizaciones de los compuestos anteriores se describen en las reivindicaciones. Los ejemplos de los compuestos anteriores son *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etil)hexadecanamida, *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etil)octadecanamida, *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etil)-dodecanamida, y *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etil)tetradecanamida.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de los anteriores tal como se ha mencionado anteriormente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

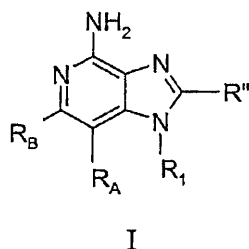
La presente invención se refiere también a un compuesto o sal de los anteriores tal como se ha mencionado anteriormente para producir una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica en un animal mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto o de la sal al animal.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto o sal de los anteriores tal como se ha mencionado anteriormente para producir una composición farmacéutica para vacuna a un animal administrando al animal una cantidad eficaz del compuesto o de la sal como auxiliar de la vacuna.

La presente invención se refiere también a un compuesto o una sal de los anteriores tal como se ha mencionado anteriormente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de (a) enfermedades víricas; (b) enfermedades bacterianas; (c) otras enfermedades infecciosas; (d) enfermedades neoplásicas; y (e) enfermedades mediadas por T_H2, atópicas y autoinmunes, tales como dermatitis atópica o eczema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica, lupus sistémico eritematoso, trombocitemia fundamental, esclerosis múltiple, síndrome de Ommen, lupus discoidal, alopecia areata, inhibición de placas queloides y otros tipos de cicatrización y potenciar la cicatrización de heridas, incluyendo heridas crónicas.

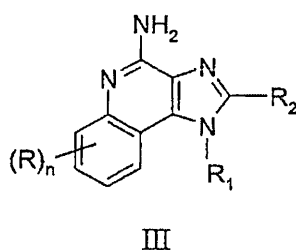
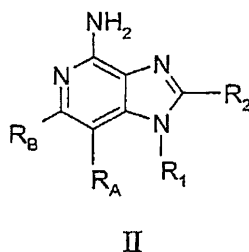
La presente memoria descriptiva describe un tipo de compuesto útil para modular la biosíntesis de citocinas.

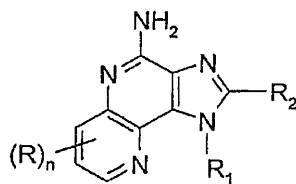
La presente memoria descriptiva describe un compuesto IRM unido covalentemente a un grupo R₁ en donde R₁ es como se define a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La presente memoria descriptiva también describe compuestos, que tienen la Fórmula I:



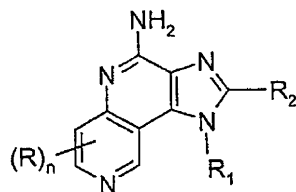
en donde R_A, R_B, R₁ y R'' son como se definen a continuación; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de dichos compuestos incluyen los que tienen las siguientes Fórmulas II, III, IV, V, VI, y VII:

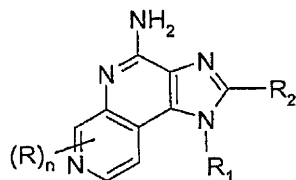




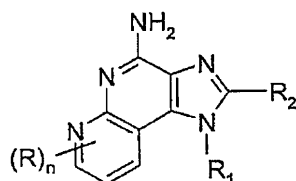
IV



V



VI



VII

10 en donde R, RA, RB, R1, R2, y n son como se definen a continuación; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos IRM unidos covalentemente a un grupo R1 que incluyen los compuestos de Fórmula I son útiles como modificadores de la respuesta inmune (IRM) debido a su capacidad para inducir o inhibir la biosíntesis de citocinas (por ejemplo, inducir o inhibir la biosíntesis o la producción de una o más citocinas) y modular de otra forma la respuesta inmune cuando se administra a animales. Esto hace que los compuestos sean útiles en el tratamiento de una variedad de dolencias tales como enfermedades víricas, enfermedades neoplásicas y enfermedades autoinmunes que son sensibles a dichos cambios en la respuesta inmune.

La presente memoria descriptiva también describe composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos modificadores de la respuesta inmune y métodos para inducir o inhibir la biosíntesis de citocinas en un animal, tratar una enfermedad vírica en un animal, y tratar una enfermedad neoplásica en un animal, por administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos al animal.

Tal como se usa en la presente memoria, “un”, “uno”, “el”, “al menos uno”, y “uno o más” se usan indistintamente.

Los términos “que comprende” y variaciones de los mismos no tienen un significado limitativo cuando estos términos aparecen en la descripción y en las reivindicaciones.

El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada realización descrita ni cada implementación de la presente invención. La descripción que se ofrece a continuación muestra de un modo más concreto las realizaciones ilustrativas. En la memoria también se proporciona una orientación mediante listas de ejemplos, ejemplos que pueden utilizarse en diversas combinaciones. En cada caso, la lista enumerada sirve únicamente de grupo representativo y no debe interpretarse como una lista exclusiva.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la expansión de linfocitos T CD8⁺ específicos de antígeno tras inmunización con ovoalbúmina, tal como se describe en el Ejemplo 5.

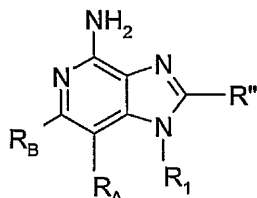
La Figura 2 muestra la expansión de linfocitos T CD8⁺ específicos de antígeno en un sujeto tras inmunización con una suspensión coloidal de IRM y ovoalbúmina, tal como se describe en el Ejemplo 5.

La Figura 3 muestra la expansión de linfocitos T CD8⁺ específicos de antígeno en un segundo sujeto tras inmunización con una suspensión coloidal de IRM y ovoalbúmina, tal como se describe en el Ejemplo 5.

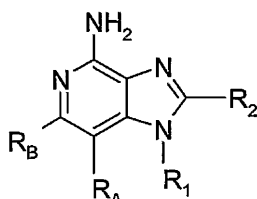
Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas de la invención

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos en los que un compuesto IRM está unido covalentemente a un grupo R₁ como se define en las reivindicaciones, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

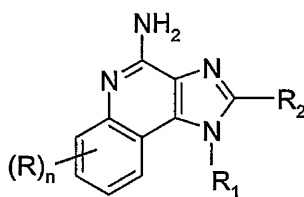
La presente memoria descriptiva describe compuestos de las siguientes Fórmulas de I a VII:



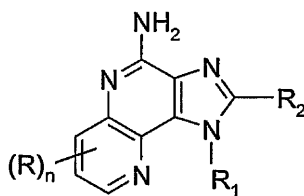
I



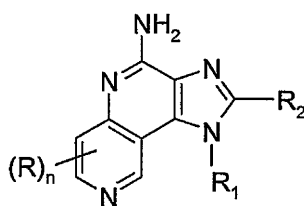
II



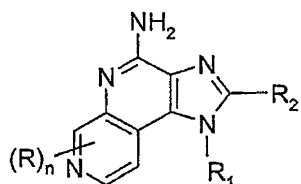
III



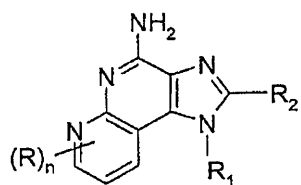
IV



V



VI



VII

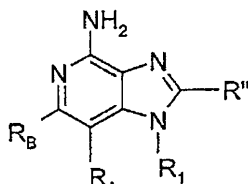
en donde R, R_A, R_B, R₁, R₂, R'', y n son como se definen a continuación; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente memoria descriptiva describe un compuesto IRM unido covalentemente a un grupo R₁ en donde R₁ tiene la fórmula alquileo-L-R₁₋₁, alquenileno-L-R₁₋₁, o alquinileno-L-R₁₋₁, en donde:

los grupos alquileo, alquenileno y alquinileno están opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O- (preferiblemente, interrumpidos con un grupo -O-);

L es un enlace o un grupo enlazador funcional; y

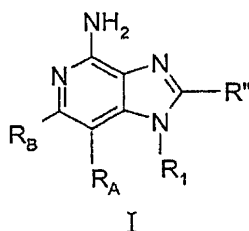
R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono (preferiblemente, al menos 12 átomos de carbono) que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que para un compuesto de Fórmula I:



I

cuando L es -NH-S(O)₂- y R_A y R_B se unen para formar un anillo de benceno no sustituido, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene más de 16 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados; y con la condición adicional de que para un compuesto de Fórmula I cuando L es -NH-C(O)- y R_A y R_B se unen para formar un anillo de piridina no sustituido, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene más de 11 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados.

La presente memoria descriptiva describe compuestos de la siguiente Fórmula I:



en donde:

5 R_1 tiene la fórmula alquileo-L- R_{1-1} , alquenileo-L- R_{1-1} , o alquinileo-L- R_{1-1} , en donde:

los grupos alquileo, alquenileo y alquinileo están opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O- (preferiblemente, con un grupo -O-);

10 L es un enlace o un grupo enlazador funcional; y

R_{1-1} es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono (preferiblemente al menos 12 átomos de carbono) que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

15 R'' es hidrógeno o un sustituyente no interferente;

R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno,

20

halógeno,

alquilo,

25

alquenilo,

alcoxi,

alquiltio, y

30

-N(R_3)₂;

o cuando se toman conjuntamente, R_A y R_B forman un anillo de arilo o anillo de heteroarilo condensado que contiene un heteroátomo o un anillo saturado condensado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en N y S, y en donde el arilo, heteroarilo, o el anillo saturado de 5 a 7 miembros está no sustituido, o sustituido por uno o más sustituyentes no interferentes; y

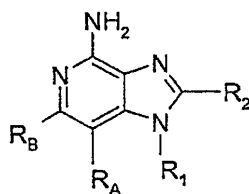
35

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; con la condición de que cuando L es -NH-S(O)₂- y R_A y R_B se unen para formar un anillo de benceno no sustituido, R_{1-1} es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene más de 16 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados; y con la condición adicional de que cuando L es -NH-C(O)-, R_A y R_B se unen para formar un anillo de piridina no sustituido, R_{1-1} es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene más de 11 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

40

45 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente memoria descriptiva describe compuestos de la siguiente Fórmula II:



50

en donde:

R_1 tiene la fórmula alquileo-L- R_{1-1} , alquenileo-L- R_{1-1} , o alquinileo-L- R_{1-1} , en donde:

5 los grupos alquileo, alquenileo y alquinileo están opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O- (preferiblemente, con un grupo -O-);

L es un enlace o un grupo enlazador funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH-S(O)₂-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)-, -NH-S(O)₂-NR₃-, -NH-C(O)-NR₃-, -NH-C(S)-NR₃-, -NH-C(O)-O-, -O-, -S-, y -S(O)₂-; y

10 R_{1-1} es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono (preferiblemente al menos 12 átomos de carbono) que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en:

15 hidrógeno;

alquilo;

20 alquenilo;

arilo;

heteroarilo;

25 heterociclilo;

alquilen-Y-alquilo;

30 alquilen-Y-alquenilo;

alquilen-Y-arilo; y

alquilo o alquenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

35 -OH;

halógeno;

40 -N(R₄)₂;

-C(O)-alquilo C₁₋₁₀;

C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀;

45 -N₃;

arilo;

50 heteroarilo;

heterociclilo;

-C(O)-arilo; y

55 -C(O)-heteroarilo;

en donde: Y es O o -S(O)₀₋₂; y cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y alquenilo C₂₋₁₀;

60 R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:

hidrógeno,

65 halógeno,

alquilo,

alquenilo,

5 alcoxi,

alquiltio, y

-N(R₃)₂;

10 o cuando se toman juntos, R_A y R_B forman un anillo de arilo o un anillo de heteroarilo condensado que contiene un heteroátomo en donde el anillo de arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido por uno o más grupos R; o cuando se toman juntos, R_A y R_B forman un anillo saturado condensado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S y que está no sustituido o sustituido

15 por uno o más grupos R, en donde R se selecciona del grupo que consiste en

halógeno,

hidroxi,

20

alquilo,

alquenilo,

25 haloalquilo,

alcoxi,

alquiltio, y

30

-N(R₃)₂-

y

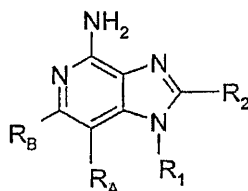
35 R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; con la condición de que cuando L es -NH-S(O)₂- y R_A y R_B se unen para formar un anillo de benceno no sustituido, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 16 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados; y con la condición adicional de que cuando L es -NH-C(O)-, R_A y R_B se unen para formar un anillo de piridina no sustituido, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene más de 11 átomos de carbono, que

40 incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente memoria descriptiva también describe compuestos de la siguiente Fórmula II:

45



II

en donde:

50 R₁ tiene la fórmula alquilenilo-L-R₁₋₁, alquenilenilo-L-R₁₋₁, o alquinilenilo-L-R₁₋₁, en donde:

los grupos alquilenilo, alquenilenilo y alquinilenilo están opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O- (preferiblemente, con un grupo -O-);

55 L es un enlace o un grupo enlazador funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH-S(O)₂-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)-, -NH-S(O)₂-NR₃-, -NH-C(O)-NR₃-, -NH-C(S)-NR₃-, -NH-C(O)-O-, -O-, -S-, y -S(O)₂-; y

R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono (preferiblemente al menos 12 átomos de carbono) que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 hidrógeno;
- alquilo;
- 10 alquenilo;
- arilo;
- heteroarilo;
- 15 heterociclilo;
- alquilen-Y-alquilo;
- 20 alquilen-Y-alquenilo;
- alquilen-Y-arilo; y
- alquilo o alquenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:
- 25 -OH;
- halógeno;
- 30 -N(R₄)₂;
- C(O)-alquilo C₁₋₁₀;
- C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀;
- 35 -N₃;
- arilo;
- 40 heteroarilo;
- heterociclilo;
- C(O)-arilo; y
- 45 -C(O)-heteroarilo;

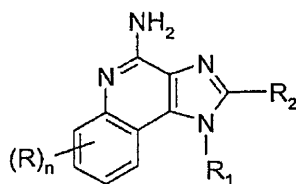
en donde: Y es O o -S(O)₀₋₂; y cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y alquenilo C₂₋₁₀;

50 R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- 55 halógeno,
- alquilo,
- alquenilo,
- 60 alcoxi,
- alquiltio, y
- 65 -N(R₃)₂; y

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos de la siguiente Fórmula III:



III

en donde:

R₁ tiene la fórmula alquileo C₁₋₅-L-R₁₋₁,

en donde:

el alquileo C₁₋₅ está interrumpido con un grupo -O-;

L es un enlace o un grupo enlazador funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH-S(O)₂-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)-, -NH-S(O)₂-NR₃-, -NH-C(O)-NR₃-, -NH-C(S)-NR₃-, -NH-C(O)-O-, -O-, -S-, y -S(O)₂-; y

R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono (preferiblemente al menos 12 átomos de carbono) que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

R se selecciona del grupo que consiste en

halógeno,

hidroxi,

alquilo,

alqueno,

haloalquilo,

alcoxi,

alquiltio, y

-N(R₃)₂;

n es de 0 a 4;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

hidrógeno;

alquilo;

alqueno;

arilo;

heteroarilo;

heterociclilo;

alquilen-Y-alquilo;

alquilen-Y-alqueno;

alquilen-Y-arilo; y

alquilo o alquenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

-OH;

halógeno;

-N(R₄)₂;

-C(O)-alquilo C₁₋₁₀;

-C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

arilo;

heteroarilo;

heterociclilo;

-C(O)-arilo; y

-C(O)-heteroarilo;

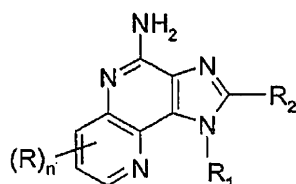
Y es -O- o -S(O)₀₋₂;

cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y alquenilo C₂₋₁₀; y

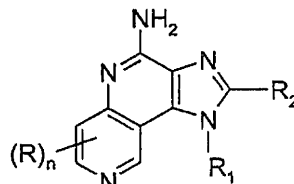
R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; con la condición de que cuando L es -NH-S(O)₂-, y n es 0, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 16 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

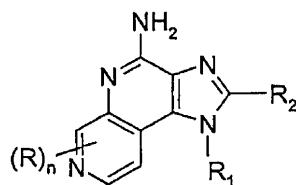
La presente memoria descriptiva también describe compuestos de las siguientes Fórmulas IV, V, VI, y VII:



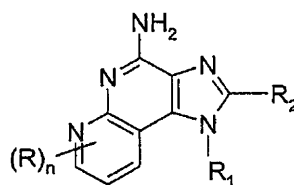
IV



V



VI



VII

en donde:

R₁ tiene la fórmula alquilen-L-R₁₋₁, alquenilen-L-R₁₋₁, o alquinilen-L-R₁₋₁, en donde:

los grupos alquilen, alquenilen y alquinilen están opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O- (preferiblemente, con un grupo -O-);

L es un enlace o un grupo enlazador funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH-S(O)₂-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)-, -NH-S(O)₂-NR₃-, -NH-C(O)-NR₃-, -NH-C(S)-NR₃-, -NH-C(O)-O-, -O-, -S-, y -S(O)₂-; y

5 R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono (preferiblemente al menos 12 átomos de carbono) que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

R se selecciona del grupo que consiste en

10 halógeno,

hidroxi,

alquilo,

15 alqueno,

haloalquilo,

alcoxi,

20 alquiltio, y

-N(R₃)₂;

25 n es 0 o 1;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

30 hidrógeno;

alquilo;

alqueno;

35 arilo;

heteroarilo;

heterociclilo;

40 alquilen-Y-alquilo;

alquilen-Y-alqueno;

45 alquilen-Y-arilo; y

alquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

50 -OH;

halógeno;

-N(R₄)₂;

55 -C(O)-alquilo C₁₋₁₀;

-C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

60 arilo;

heteroarilo;

65 heterociclilo;

-C(O)-arilo; y

-C(O)-heteroarilo;

5 Y es -O- o -S(O)₀₋₂;

cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y alquenilo C₂₋₁₀; y

10 R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; con la condición de que cuando L es -NH-C(O)-, y n es 0, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o alifático ramificado que tiene al menos 12 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término grupo “alifático” significa un grupo hidrocarburo saturado o insaturado lineal o ramificado. El término se usa, por ejemplo, para abarcar grupos alquilo, alquenilo y alquinilo.

20 Tal como se usa en la presente memoria, los términos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo” y el prefijo “alq-” incluyen grupos de cadena tanto lineal como ramificada y grupos cíclicos, es decir, cicloalquilo y cicloalquenilo. Salvo que se especifique de otra forma, estos grupos contienen de 1 a 20 átomos de carbono, donde los grupos alquenilo contienen de 2 a 20 átomos de carbono, y donde los grupos alquinilo contienen de 2 a 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, estos grupos tienen un total de hasta 10 átomos de carbono, de hasta 8 átomos de carbono, de hasta 6 átomos de carbono, o hasta 4 átomos de carbono. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos y preferiblemente tienen de 3 a 10 átomos de carbono del anillo. Los grupos cíclicos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, y bornilo, norbornilo, y norbornenilo sustituido y no sustituido.

25 Salvo que se especifique de otra forma, “alquilenilo”, “alquenilenilo”, y “alquinilenilo” son las formas divalentes de los grupos “alquilo”, “alquenilo”, y “alquinilo” definidos anteriormente. Análogamente, “alquilenilo”, “alquenilenilo” y “alquinilenilo” son las formas divalentes de los grupos “alquilo”, “alquenilo”, y “alquinilo” definidos anteriormente. Por ejemplo, un grupo arilalquilenilo comprende un resto alquilenilo al que está unido un grupo arilo.

30 El término “haloalquilo” incluye los grupos que están sustituidos por uno o más átomos de halógeno, incluyendo los grupos perfluorados. Esto también es cierto para otros grupos que incluyen el prefijo “halo-”. Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados son clorometilo, trifluorometilo, y similares.

35 El término “arilo” tal como se usa en la presente memoria incluye anillos o sistemas de anillo carbocíclico aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo e indenilo.

40 El término “heteroarilo” incluye anillos o sistemas de anillo aromático que incluyen al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, O, S, N). Los grupos heteroarilo adecuados incluyen furilo, tienilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, benzoxazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, purinilo, quinazolinilo, pirazinilo, 1-oxidopiridilo, y así sucesivamente.

45 El término “heterociclilo” incluye anillos o sistemas de anillo no aromático que contienen al menos un heteroátomo en el anillo (por ejemplo, O, S, N) e incluyen todos los derivados completamente saturados y parcialmente insaturados de los grupos heteroarilo anteriormente mencionados. Los grupos heterocíclicos ilustrativos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofurano, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidropiranilo, quinuclidinilo, homopiperidinilo, y similares.

50 Los términos “arileno”, “heteroarileno”, y “heterociclileno” son las formas divalentes de los grupos “arilo”, “heteroarilo”, y “heterociclilo” anteriormente definidos. Análogamente, “arilenilo”, “heteroarilenilo”, y “heterociclilenilo” son las formas divalentes de los grupos “arilo”, “heteroarilo”, y “heterociclilo” anteriormente definidos. Por ejemplo, un grupo alquilarilenilo comprende un resto arileno al que está unido un grupo alquilo.

55 Cuando un grupo (o sustituyente o variable) está presente más de una vez en cualquier Fórmula descrita en la presente memoria, cada grupo (o sustituyente o variable) se selecciona de forma independiente, tanto si se indica de forma explícita como si no se hace. Por ejemplo, en la fórmula -N(R₃)₂ cada grupo R₃ se selecciona independientemente. En otro ejemplo, cuando está presente más de un grupo y cada grupo R contiene uno o más grupos -N(R₃)₂, entonces cada grupo R se selecciona independientemente, y cada grupo R₃ se selecciona independientemente.

60 La invención incluye los compuestos descritos en las reivindicaciones, y sus sales, en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, incluyendo isómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros), solvatos, polimorfos, y similares. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la invención incluye específicamente cada uno de los enantiómeros del compuesto, así como las mezclas racémicas de los enantiómeros.

En algunas realizaciones, los compuestos de las Fórmulas I-VII inducen la biosíntesis de una o más citocinas.

Para cualquiera de los compuestos presentados en la presente memoria, cada una de las siguientes variables (por ejemplo, R, R", R₁, R₂, R_A, R_B, n, L, y así sucesivamente) en cualquiera de sus reivindicaciones se puede combinar con cualquier otra o más del resto de variables de cualquiera de sus reivindicaciones, tal como entiende un experto en la materia. Cada una de las combinaciones resultantes de variables es una realización de la presente memoria descriptiva.

En algunas realizaciones, R" es hidrógeno o un sustituyente no interferente. En la presente memoria, "no interferente" significa que la capacidad del compuesto o de la sal para modular (por ejemplo, inducir o inhibir) la biosíntesis de una o más citocinas no desaparece debido al sustituyente no interferente. Los grupos R" ilustrativos no interferentes incluyen los descritos en la presente memoria para R₂. Las realizaciones preferidas de R" y R₂ se relacionan a continuación.

La presente memoria descriptiva describe un compuesto IRM unido covalentemente a un grupo R₁. En la presente memoria, R₁ tiene la fórmula alquilenilo-L-R₁₋₁, alquenilenilo-L-R₁₋₁, o alquinilenilo-L-R₁₋₁, en donde los grupos alquilenilo, alquenilenilo, y alquinilenilo están opcionalmente interrumpidos con uno o más grupos -O-; L es un enlace o un grupo enlazador funcional; y R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono, que incluyen opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados. En algunas realizaciones, el compuesto IRM no es imiquimod.

En algunas realizaciones de las Fórmulas I-VII, los grupos alquilenilo, alquenilenilo, y alquinilenilo incluidos en R₁ son lineales o ramificados. En determinadas realizaciones, los grupos alquilenilo, alquenilenilo, y alquinilenilo incluidos en R₁ son lineales. En algunas realizaciones, los grupos alquilenilo, alquenilenilo, y alquinilenilo están interrumpidos por uno o más grupos -O-. En algunas realizaciones, los grupos alquilenilo, alquenilenilo, y alquinilenilo están interrumpidos por un grupo -O-.

En el presente documento, el R₁ también se denomina como Q-L-R₁₋₁ en donde Q es un alquilenilo, alquenilenilo, o alquinilenilo interrumpido de manera opcional con uno o más grupos -O-. En algunas realizaciones, Q es un alquilenilo opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno (es decir, un grupo -O-). En algunas realizaciones, R₁ tiene la fórmula alquilenilo-L-R₁₋₁ (es decir, Q-L-R₁₋₁) y el alquilenilo (Q) está opcionalmente interrumpido con un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, R₁ tiene la fórmula alquilenilo C₁₋₅-L-R₁₋₁ y el alquilenilo C₁₋₅ está opcionalmente interrumpido con un grupo -O-. Dicho de otra forma, Q es preferiblemente un alquilenilo C₁₋₅ opcionalmente interrumpido un grupo -O-. Los ejemplos de grupos Q preferidos incluyen -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, y -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-.

En algunas realizaciones, L es un enlace o un grupo enlazador funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH-S(O)₂-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)-, -NH-S(O)₂-NR₃-, -NH-C(O)-NR₃-, -NH-C(S)-NR₃-, -NH-C(O)-O-, -O-, -S-, y -S(O)₂-.

En algunas realizaciones, L es un enlace o un grupo enlazador funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH-C(O)-, -NH-S(O)₂-, y -NH-C(O)-N(R₃)₂-.

En algunas realizaciones, cuando L es -NH-S(O)₂- y R_A y R_B se unen para formar un anillo de benceno no sustituido, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene más de 16 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados. En algunas realizaciones, cuando L es -NH-S(O)₂-, y n es 0, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 16 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados.

En algunas realizaciones, cuando L es -NH-C(O)- y R_A y R_B se unen para formar un anillo de piridina no sustituido, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene más de 11 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados. En algunas realizaciones, cuando L es -NH-C(O)-, y n es 0, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 12 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados.

En algunas realizaciones, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono (preferiblemente al menos 12 átomos de carbono) que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados. En algunas realizaciones, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11-20 átomos de carbono (preferiblemente al menos 12-20 átomos de carbono) que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados. En algunas realizaciones, R₁₋₁ es un grupo alquilo lineal (es decir, de cadena recta) que tiene 11-20 átomos de carbono (preferiblemente, 12-20 átomos de carbono).

Dichos sustituyentes R₁₋₁ son deseables porque proporcionan características de tipo lípido a los compuestos descritos en la presente memoria. Esto es ventajoso porque estos restos lípidos pueden ayudar a secuestrar los IRM en el sitio de la aplicación. Esto es, el resto lípido puede ayudar a prevenir la rápida difusión de un IRM lejos del sitio de administración. Este secuestro puede dar como resultado un mejor auxilio de un IRM que, a su vez, se puede manifestar por un alistamiento y activación potenciados de las células presentadoras de antígenos en un sitio deseado. Además, este secuestro puede dar como resultado una menor distribución sistémica de un IRM, y la capacidad de usar menores cantidades del IRM.

En algunas realizaciones, R_A y R_B se han seleccionado independientemente cada uno de ellos del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alcoxi, alquiltio, y $-N(R_3)_2$.

En algunas realizaciones, cuando se toman conjuntamente, R_A y R_B forman un anillo de arilo o anillo de heteroarilo condensado que contiene un heteroátomo o un anillo saturado condensado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en N y S, y en donde el arilo, heteroarilo, o anillos saturado de 5 a 7 miembros está no sustituido, o sustituido por uno o más sustituyentes no interferentes. Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, y $-N(R_3)_2$.

En algunas realizaciones, cuando se toman juntos, R_A y R_B forman un anillo de arilo o un anillo de heteroarilo condensado que contienen un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S, en donde el anillo de arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido por uno o más grupos R; o cuando se toman juntos, R_A y R_B forman un anillo saturado condensado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S y que está no sustituido o sustituido por uno o más grupos R.

En algunas realizaciones, cuando se toman juntos, R_A y R_B forman un anillo saturado condensado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N y S, y que está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, y $-N(R_3)_2$.

En algunas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo de arilo o heteroarilo condensado.

En algunas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo saturado condensado de 5 a 7 miembros.

En algunas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo de benceno condensado que está no sustituido.

En algunas realizaciones, R_A y R_B forman un anillo de piridina condensado que está no sustituido.

En algunas realizaciones, R se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, y $-N(R_3)_2$. En algunas realizaciones, R'' y R_2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo; alqueno; arilo; heteroarilo; heterociclilo; alqueno-Y-alquilo; alqueno-Y-alqueno; alqueno-Y-arilo; andalquilo o alqueno sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: -OH; halógeno; $-N(R_4)_2$; $-C(O)$ -alquilo $_{C_{1-10}}$; $-C(O)$ -O-alquilo $_{C_{1-10}}$; $-N_3$; arilo; heteroarilo; heterociclilo; $-C(O)$ -arilo; y $-C(O)$ -heteroarilo. Preferiblemente, en dichas realizaciones, Y es O o $-S(O)_{0-2}$; y cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} y alqueno C_{2-10} .

En algunas realizaciones, R'' y R_2 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y alqueno-O-alquilo.

En algunas realizaciones, cada R_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

En algunas realizaciones, cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $_{C_{1-10}}$, y alqueno C_{2-10} .

En algunas realizaciones, Y es -O- o $-S(O)_{0-2}$.

En algunas realizaciones, n es de 0 a 4. En algunas realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones, n es 0.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando métodos sintéticos que son conocidos por ser útiles en la preparación de imidazoquinolinas, tetrahidroimidazoquinolinas, imidazopiridinas, imidazonaftiridinas, y tetrahidroimidazonaftiridinas.

Por ejemplo, los compuestos de la invención en los que L es $-NH-C(O)-$ se pueden preparar a partir de ácidos grasos convencionales tales como ácido esteárico, ácido palmítico y ácido linoleico usando los métodos sintéticos descritos en las patentes US-6.451.810, US-6.545.016, US-6.194.425, US-6.660.747, y US-6.664.265 y la publicación PCT WO 03/103584.

Los compuestos de la invención en los que L es $-NH-S(O)_2-$ se pueden preparar a partir de cloruros de sulfonilo de la fórmula $R_{1-1}S(O)_2Cl$ usando los métodos sintéticos descritos en US-6.331.539, US-6.525.064, US-6.194.425, US-6.677.347, US-6.677.349, y US-6.683.088 y la publicación PCT WO 03/103584.

Los compuestos de la invención en los que L es $-NH-C(O)-N(R_3)-$ o $-NH-C(S)-N(R_3)-$ se pueden preparar a partir de isocianatos o tioisocianatos de las fórmulas $R_{1-1}C=N=O$ y $R_{1-1}C=N=S$ usando respectivamente los métodos

sintéticos descritos en US-6.541.485, US-6.573.273, US-6.656.938, US-6.660.735 y US-6.545.017 y la publicación PCT WO 03/103584.

Los compuestos de la invención en los que L es un enlace se pueden preparar a partir de aminas de fórmula $R_{1-1}NH_2$ usando los métodos sintéticos descritos en US-4.689.338, US-4.929.624, US-5.268.376, US-5.389.640, US-5.352.784 y US-5.446.153.

Los compuestos de la invención en los que L es -S- o -S(O)₂- se pueden preparar a partir de mercaptanos de fórmula $R_{1-1}SH$ usando los métodos sintéticos descritos en US-6.664.264 y US-6.667.312.

Composiciones farmacéuticas y actividad biológica

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención tal como se describe en las reivindicaciones, junto con un soporte farmacéuticamente aceptable.

La expresión “una cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” significa una cantidad del compuesto suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, tal como la inducción de citocinas, la inhibición de citocinas, la inmunomodulación, actividad antitumoral, y/o actividad antiviral. Aunque la cantidad exenta de principio activo usado en una composición farmacéutica de la invención variará según los factores conocidos del experto en la materia, tal como la naturaleza física y química del compuesto, la naturaleza del soporte, y la pauta de dosificación prevista, se anticipa que las composiciones de la invención contendrán suficiente principio activo para proporcionar una dosis de aproximadamente 100 nanogramos por kilogramo (ng/kg) a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo (mg/kg), preferiblemente de aproximadamente 10 microgramos por kilogramo (pg/kg) a aproximadamente 5 mg/kg, del compuesto al sujeto. Se puede usar una variedad de formas farmacéuticas, tales como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas, formulaciones parenterales, jarabes, cremas, pomadas, formulaciones en aerosol, parches transdérmicos, parches transmucosales y similares.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente terapéutico en la pauta terapéutica, o bien los compuestos de la invención se pueden administrar junto con otro o con otros principio activos, incluyendo modificadores adicionales de la respuesta inmune, antivirales, antibióticos, proteínas, péptidos, oligonucleótidos, etc.

Los compuestos de la invención han mostrado inducir, y determinados compuestos pueden inhibir, la producción de determinadas citocinas en experimentos realizados según los ensayos definidos más adelante. Estos resultados indican que los compuestos son útiles como modificadores de la respuesta inmune que pueden modular la respuesta inmune de numerosas formas diferentes, convirtiéndolos en útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos.

Entre las citocinas cuya producción se puede inducir mediante la administración de compuestos según la invención se incluyen de forma general el interferón α (IFN- α) y/o el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) así como determinadas interleucinas (IL). Las citocinas cuya biosíntesis se pueden inducir mediante los compuestos de la invención incluyen IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12, y una variedad de otras citocinas. Entre otros efectos, estas y otras citocinas pueden inhibir la producción de virus y el crecimiento de células tumorales, convirtiendo los compuestos en útiles para el tratamiento de enfermedades víricas y enfermedades neoplásicas. De acuerdo con ello, la invención es útil para inducir la biosíntesis de citocinas en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención animal. El animal al que se administra el compuesto o composición para la inducción de la biosíntesis de citocinas puede tener una enfermedad como se describe *más adelante*, por ejemplo una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica, y la administración del compuesto puede proporcionar un tratamiento terapéutico. Alternativamente, el compuesto se puede administrar al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad de forma que la administración del compuesto pueda proporcionar un tratamiento profiláctico.

Además de la capacidad de inducir la producción de citocinas, los compuestos de la invención pueden afectar a otros aspectos de la respuesta inmune innata. Por ejemplo, se puede estimular la actividad de los linfocitos citotóxicos naturales, un efecto que puede ser debido a la inducción de citocinas. Los compuestos también pueden activar macrófagos, que a su vez estimulan la secreción de óxido nítrico y la producción de citocinas adicionales. Además, los compuestos pueden causar la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B.

Los compuestos de la invención pueden tener también un efecto sobre la respuesta inmune adquirida. Por ejemplo, se puede inducir indirectamente la producción de la citocina IFN- γ de los linfocitos T auxiliares de tipo 1 (TH¹) y se puede inhibir la producción de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 de los linfocitos T auxiliares de tipo 2 (TH²) tras la administración de los compuestos.

Otras citocinas cuya producción se puede inhibir mediante la administración de determinados compuestos según la invención incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Entre otros efectos, la inhibición de la producción de TNF- α puede proporcionar tratamientos profilácticos o terapéuticos de enfermedades en animales mediadas por el TNF, convirtiendo los compuestos en útiles para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades autoinmunes. De acuerdo con ello, la invención es útil para inducir la biosíntesis de TNF- α en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención al animal. El animal al que se administra el compuesto o

composición para la inducción de la biosíntesis de TNF- α puede tener una enfermedad como se describe *más adelante*, por ejemplo una enfermedad autoinmune, y la administración del compuesto puede proporcionar un tratamiento terapéutico. Alternativamente, el compuesto se puede administrar al animal antes de que el animal adquiera la enfermedad de forma que la administración del compuesto pueda proporcionar un tratamiento profiláctico.

Ya sea para tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad, y para realizar una inmunidad tanto innata como adquirida, el compuesto o composición se puede administrar solo o junto con uno o más principios activos tal como, por ejemplo, un adyuvante para vacuna. Cuando se administra junto con otros componentes, el compuesto y el resto de componente o componentes se pueden administrar independientemente; juntos pero independientemente tal como en solución; o juntos y asociados entre sí tal como (a) unidos covalentemente o (b) asociados de forma no covalente, por ejemplo, en una suspensión coloidal.

Las enfermedades en las que los IRM identificados en la presente memoria se pueden utilizar como tratamientos incluyen pero no están limitadas a:

(a) enfermedades víricas tales como, por ejemplo, enfermedades resultantes de la infección por un adenovirus, un virus del herpes (por ejemplo, VHS-I, VHS-II, CMV, o VVZ), un virus de la viruela (por ejemplo, ortovirus de la viruela como variola o vaccinia, o molluscum contagiosum), un picomavirus (por ejemplo, rinovirus o enterovirus), un ortomixovirus (por ejemplo, el virus de la gripe), un paramixovirus (por ejemplo, virus para gripal, virus de las paperas, virus del sarampión, y virus sincitial respiratorio (RSV), un coronavirus (por ejemplo, SARS), un papovavirus, (por ejemplo, virus del papiloma, como los que causan verrugas genitales, verrugas comunes, o verrugas plantares), un hepadnavirus (por ejemplo, virus de la hepatitis B) un flavivirus (por ejemplo, virus de la hepatitis C o virus del Dengue) o un retrovirus (por ejemplo, un lentivirus como el VIH);

(b) enfermedades bacterianas, tales como, por ejemplo, las enfermedades que resultan de la infección por bacterias de, por ejemplo, los géneros Escherichia, Enterobacter, Salmonella, Staphylococci, Shigella, Listeria, Aerobacter, Helicobacter, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Streptococcus, Chlamydia, Mycoplasma, Pneumococcus, Neisseria, Clostridium, Bacillus, Corynebacterium, Mycobacterium, Campylobacter, Vibrio, Serratia, Providencia, Chromobacterium, Brucella, Yersinia, Haemophilus, o Bordetella;

(c) otras enfermedades infecciosas, tales como enfermedades fúngicas de clamidias, tales como, por ejemplo, candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica, o enfermedades parasíticas tales como, por ejemplo, malaria, neumonía por pneumocystis carinii, leishmaniosis, criptosporidiasis, toxoplasmosis, e infección por tripanosoma;

(d) enfermedades neoplásicas, tales como neoplasias intraepiteliales, displasia de cuello de útero, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma espinocelular, leucemia de células aenales, sarcoma de Kaposi, melanoma, carcinoma de células renales, leucemias tales como leucemia mielógena, linfocítica crónica, y mieloma múltiple, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de linfocitos B, leucemia de células pilosas y otros cánceres; y

(e) enfermedades mediadas por TH², atópicas y autoinmunes, tales como dermatitis atópica, o eczema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica, lupus sistémico eritematoso, trombocitopenia esencial, esclerosis múltiple, síndrome de Ommen, lupus discoide, alopecia areata, inhibición de la formación de queloides y otros tipos de cicatrices, y mejorar la cicatrización de heridas, incluyendo las heridas crónicas.

Los IRM identificados en la presente memoria también pueden ser útiles como adyuvantes de vacunas para su uso junto con cualquier material que aumente la respuesta inmune humoral y/o mediada por células tales como, por ejemplo, inmunógenos vivos víricos, bacterianos o parasíticos; inmunógenos de virus inactivados, derivados de tumores, protozoos, derivados de organismos, fúngicos o bacterianos, toxoides, toxinas; auto-antígenos; polisacáridos; proteínas, glicoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de ADN; proteínas recombinantes; y similares, para su uso junto con, por ejemplo, BCG, cólera, peste, tifus, hepatitis A, hepatitis B, y hepatitis C, gripe A y gripe B, paragripe, polio, rabia, sarampión, paperas, rubeola, fiebre amarilla, tétanos, difteria, gripe B hemófila, tuberculosis, vacunas meningocócicas y neumocócicas, adenovirus, VIH, viruela aviar, citomegalovirus, dengue, leucemia felina, gripe aviar, VHS-1 y VHS-2, fiebre porcina clásica, encefalitis japonesa, virus respiratorio sincitial, rotavirus, virus del papiloma, fiebre amarilla y enfermedad de Alzheimer.

Los IRM también son especialmente útiles para individuos que tienen un funcionamiento inmunológico comprometido. Por ejemplo, los compuestos IRM se pueden usar para tratar las infecciones oportunistas y los tumores que se producen tras la supresión de la inmunidad mediada por células en, por ejemplo, pacientes con trasplante, pacientes de cáncer y pacientes con VIH.

Así, una o más de las enfermedades o tipos de enfermedades anteriores, por ejemplo, una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica, se pueden tratar en un animal que lo necesita (que tiene la enfermedad) administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, o una combinación de los mismos al animal. También se puede vacunar un animal administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, o una combinación de los mismos al animal como un adyuvante de vacuna.

Una cantidad de un compuesto eficaz para inducir la biosíntesis de citocinas es una cantidad suficiente para hacer que uno o más tipos de células, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B produzcan una cantidad de una o más citocinas tales como, por ejemplo, IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 y IL-12 de forma que el nivel de estas citocinas aumente por encima del nivel inicial. La cantidad precisa variará según los factores conocidos en la materia, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. La invención es también útil para tratar una infección vírica en un animal y para tratar una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención al animal.

Una cantidad eficaz para tratar o para inhibir una infección vírica es una cantidad que causará una reducción en una o más de las manifestaciones de una infección vírica, tal como lesiones víricas, carga vírica, velocidad de producción de virus y mortalidad, en comparación con los animales de control no tratados. La cantidad precisa que es eficaz para dicho tratamiento variará según los factores conocidos en la materia, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad de un compuesto eficaz para tratar una dolencia neoplásica es una cantidad que causará una reducción en el tamaño del tumor o en el número de los focos tumorales. De nuevo, la cantidad precisa variará según los factores conocidos en la materia, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

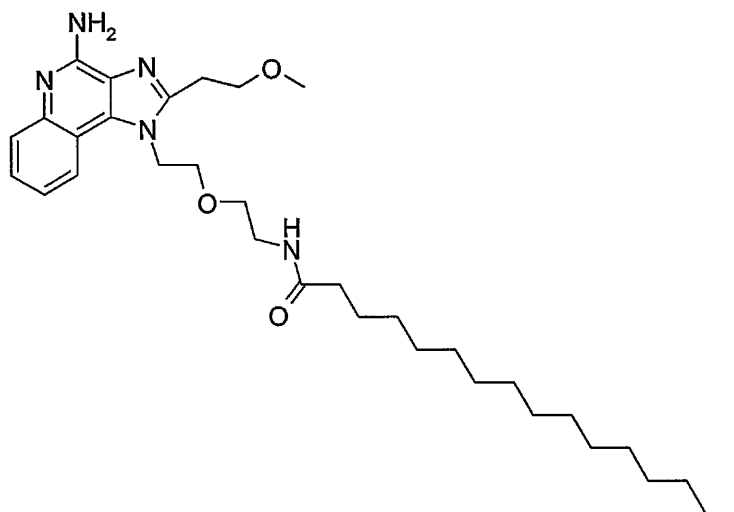
En determinadas realizaciones, se proporciona un método para inducir la síntesis de citocinas en un animal, que comprende administrar al animal el compuesto o sal descritos en la presente memoria. En otra realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad vírica en un animal que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal descritos en la presente memoria. En otra realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal descritos en la presente memoria. En otra realización, se proporciona un método para vacunar un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal descritos en la presente memoria al animal como adyuvante de vacuna. En otra realización, se proporciona un método para vacunar un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)hexadecanamida al animal como adyuvante de vacuna. En otra realización, se proporciona un método para vacunar un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)octadecanamida al animal como adyuvante de vacuna. En otra realización, se proporciona un método para vacunar un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)dodecanamida al animal como adyuvante de vacuna. En otra realización, se proporciona un método para vacunar un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)tetradecanamida al animal como adyuvante de vacuna.

Los objetos y ventajas de la presente memoria se ilustran adicionalmente por muchos de los siguientes ejemplos, pero los materiales y cantidades particulares de los mismos citados en dichos ejemplos, así como otras dolencias y detalles, no deberán tomarse como una limitación indebida de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)hexadecanamida



Parte A

- 5 Una solución de 2-(2-aminoetoxi)etanol (29,0 g, 0,276 mol) en 180 ml de tetrahidrofurano (THF), bajo N₂, se enfrió a 0 °C y se trató con 140 ml de una solución de NaOH 2 N. Una solución de dicarbonato de di *terc*-butilo (60,2 g, 0,276 mol) en 180 ml de THF se añadió después gota a gota durante 1 h a la solución en agitación rápida. La mezcla de reacción se dejó calentar a continuación hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas más. A continuación, el THF se eliminó a presión reducida y la solución acuosa remanente se llevó a pH 3 por adición de 150 ml de una solución de H₂SO₄ 1 M. Esta se extrajo después con acetato de etilo (300 ml, 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2X) y salmuera. La parte orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el 2-(2-hidroxietoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (47,1 g).

Parte B

- 15 Una solución en agitación rápida de 2-(2-hidroxietoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (47,1 g, 0,230 mol) en 1 l de CH₂Cl₂ anhidro se enfrió a 0 °C bajo N₂ y se trató con trietilamina (48,0 ml, 0,345 mol). A continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (19,6 ml, 0,253 mol) gota a gota durante 30 min. A continuación la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas más. La reacción se inactivó por adición de 500 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y se separó la capa orgánica. La fase orgánica se lavó a continuación con H₂O (3 X 500 ml) y salmuera. La parte orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener 2-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etoxi}metanosulfonato de etilo en forma de un aceite de color marrón (63,5 g).

Parte C

- 25 Una solución en agitación de 2-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etoxi}metanosulfonato de etilo (63,5 g, 0,224 mol) en 400 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) se trató con NaN₃ (16,1 g, 0,247 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C bajo N₂. Después de 5 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 500 ml de H₂O frío. La mezcla de reacción se extrajo después con Et₂O (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (4 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). La parte orgánica se secó con MgSO₄ y se concentró para obtener 52,0 g de 2-(2-azidoetoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color marrón claro.

Parte D

- 35 Una solución de 2-(2-azidoetoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (47,0 g, 0,204 mol) en MeOH se trató con 4 g de Pd al 10% Pd sobre carbono y se agitó bajo H₂ (3 Kg/cm²) durante 24 horas. Después, la solución se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para obtener 35,3 g de 2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un líquido incoloro que se utilizó sin purificación adicional.

Parte E

- 45 Una solución en agitación de 4-cloro-3-nitroquinolina (31,4 g, 0,151 mol) en 500 ml de CH₂Cl₂ anhidro, bajo N₂, se trató con trietilamina (43 ml, 0,308 mol) y 2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (0,151 mol). Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con H₂O (2 X 300 ml) y salmuera (300 ml). La parte orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener un sólido de color amarillo brillante. La recristalización en acetato de etilo/hexanos proporcionó 43,6 g de 2-{2-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de cristales de color amarillo brillante.

Parte F

Una solución de 2-{2-[(3-nitroquinolin-4-il)amino]etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo (7,52 g, 20,0 mmol) en tolueno se trató con 1,5 g de Pt al 5% sobre carbono y se agitó bajo H₂ (3 Kg/cm²) durante 24 horas. Después, la solución se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para obtener 6,92 g de 2-{2-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo bruto en forma de un jarabe de color amarillo.

Parte G

Una solución de 2-{2-[(3-aminoquinolin-4-il)amino]etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo (10,2 g, 29,5 mmol) en 250 ml de CH₂Cl₂ anhidro se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (4,18 ml, 30,0 mmol). A continuación se añadió cloruro de metoxipropionilo (3,30 ml, 30,3 mmol) gota a gota durante 5 min. Después, la reacción se calentó a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un sólido de color naranja. Este se disolvió en 250 ml de EtOH y se añadieron 12,5 ml de trietilamina. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se agitó bajo N₂ durante toda la noche. Después, la reacción se concentró a sequedad a presión reducida y se trató con 300 ml de Et₂O. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un sólido de color marrón. El sólido se disolvió en 200 ml de metanol caliente y se trató con carbón activo. La solución caliente se filtró y se concentró para obtener 11,1 g de 2-{2-[2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un jarabe de color amarillo.

Parte H

Una solución de 2-{2-[2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo (10,22 g, 24,7 mmol) en 250 ml de CHCl₃ se trató con ácido 3-cloroperbenzico (77%, 9,12 g, 40,8 mmol).

Tras agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se lavó con una solución de Na₂CO₃ al 1% (2 X 75 ml) y salmuera. Después, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener 10,6 g de 2-{2-[2-(2-metoxietil)-5-oxido-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color naranja que se utilizó sin purificación adicional.

Parte I

Una solución de 2-{2-[2-(2-metoxietil)-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo (10,6 g, 24,6 mmol) en 100 ml de 1,2-dicloroetano se calentó a 60 °C y se trató con 10 ml de solución de NH₄OH concentrada. A una solución en agitación rápida se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo sólido (7,05 g, 37,0 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se trató con 1 ml adicional de una solución de NH₄OH concentrado, y después se cerró herméticamente en un recipiente presurizado, y el calentamiento continuó durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió y se trató con 100 ml de CHCl₃. Después, la mezcla de reacción se lavó con H₂O, una solución de Na₂CO₃ al 1% (2X) y salmuera. La parte orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener 10,6 g de 2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color marrón.

Parte J

El 2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo (10,6 g, 24,6 mmol) se trató con 75 ml de HCl 2 M en etanol y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo con agitación. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró para obtener un sólido gomoso. El sólido se lavó con etanol y Et₂O y se secó a vacío para obtener la sal de clorhidrato en forma de un sólido de color marrón claro. La base libre se preparó disolviendo la sal de clorhidrato en 50 ml de H₂O y se trató con una solución de NaOH al 10%. Después, la suspensión acuosa se concentró a sequedad y el residuo se trató con CHCl₃. Las sales resultantes se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró para obtener 3,82 g de 1-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina en forma de un polvo color crema.

MS 330 (M + H)⁺;

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H); 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,40 (m, 1 H); 7,25 (m, 1 H); 6,88 (br s, 2 H); 4,78 (t, *J* = 5,4 Hz, 2 H); 3,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H); 3,84 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H); 3,54 (t, *J* = 5,4 Hz, 2 H); 3,31 5 (s, 3 H); 3,23 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H); 2,88 (t, *J* = 5,3 Hz, 2 H).

Parte K

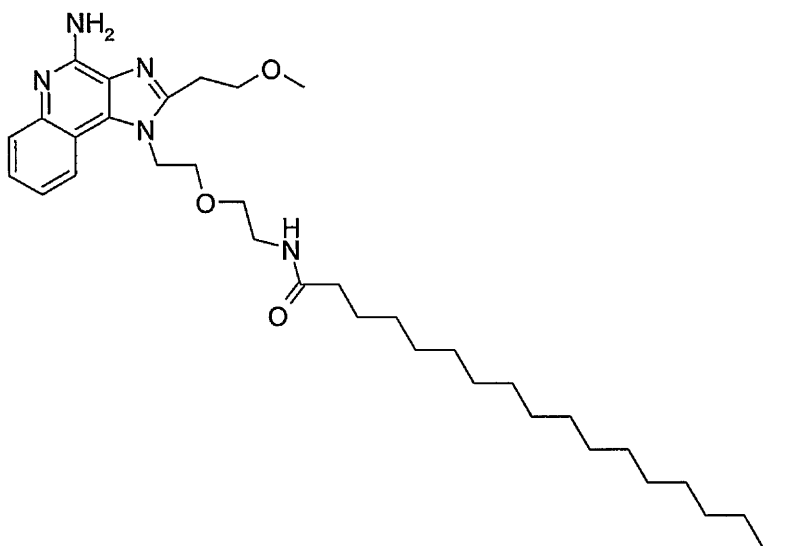
Bajo atmósfera de nitrógeno, una suspensión de 1-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (140,5 mg, 0,428 mmol) en una mezcla de diclorometano (3,5 ml) y trietilamina (150 µl, 1,07 mmol) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de palmitoilo (130 µl, 0,428 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2 horas, momento en el que el análisis mediante cromatografía en capa fina indicó que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 X 5 ml), se secó con sulfato de magnesio y después

se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (12 g de gel de sílice eluido con metanol al 2% en diclorometano) para proporcionar 183 mg de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etil)hexadecanamida en forma de un polvo de color blanco.

5 Anal. Calc. para $C_{33}H_{53}N_5O_3$: %C, 69,80; %H, 9,41; %N, 12,33; Encontrado: %C, 69,60; %H, 9,28; %N, 11,99.

Ejemplo 2

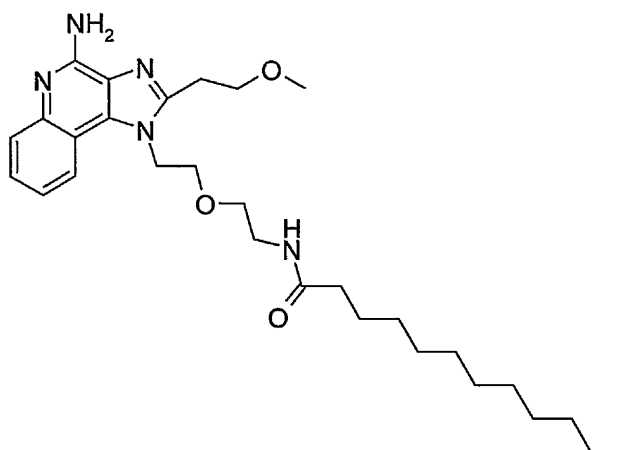
Preparación de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)octadecanamida



Bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (442,6 mg, 1,344 mmol) en una mezcla de diclorometano (20,0 ml) y trietilamina (468 μ l, 3,56 mmol) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de estearoilo (454 μ l, 1,34 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora, momento en el que el análisis mediante cromatografía en capa fina indicó que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 X 15 ml), se secó con sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío para proporcionar 834 mg de producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (20 g de gel de sílice eluido con metanol al 2% en diclorometano) para proporcionar 596 mg de producto. Este material se recrystalizó en acetato de etilo (1,2 ml) y después se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (25 g de gel de sílice eluido sucesivamente con 300 ml de CMA al 1% (80% de cloroformo / 18% de metanol / 2% de hidróxido de amonio) en cloroformo, 500 ml de CMA al 2% en cloroformo, 500 ml de CMA al 3% en cloroformo, 500 ml de CMA al 4% en cloroformo, 750 ml de CMA al 5% en cloroformo, y 500 ml de CMA al 6% en cloroformo) para proporcionar 23,8 mg de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etil)octadecanamida en forma de un sólido cerúleo de color blanco, p.f. 80-83 °C. Anal. Calc. para $C_{35}H_{57}N_5O_3$ • 0,694% H_2O : %C, 70,06; %H, 9,65; %N, 11,67; Encontrado: %C, 70,60; %H, 9,91; %N, 11,46.

Ejemplo 3

Preparación de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etil)dodecanamida

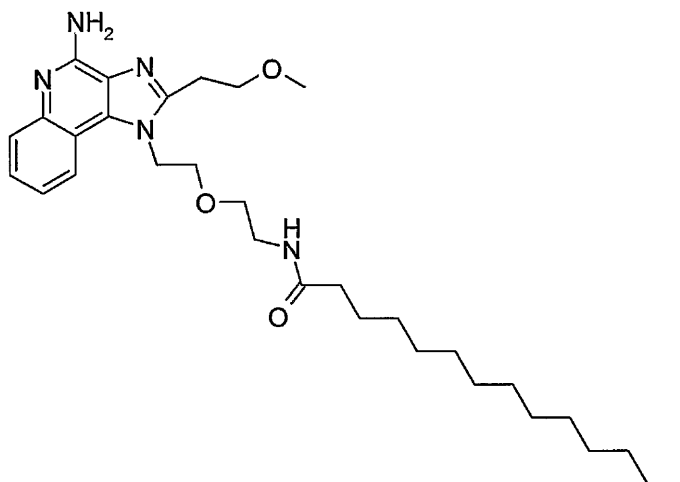


Bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (527,0 mg, 1,600 mmol) en una mezcla de diclorometano (20,0 ml) y trietilamina (551 μ l, 4,00 mmol) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de lauroilo (370 μ l, 1,60 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora, momento en el que el análisis mediante cromatografía en capa fina indicó que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 X 15 ml), se secó con sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío para proporcionar 821 mg de producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (20 g de gel de sílice eluido con metanol al 2% en diclorometano) para proporcionar 527 mg de producto. Este material se recrystalizó en acetato de etilo (1,2 ml) y después se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (25 g de gel de sílice eluido sucesivamente con 300 ml de CMA al 1% en cloroformo, 500 ml de CMA al 2% en cloroformo, 500 ml de CMA al 3% en cloroformo, 500 ml de CMA al 4% en cloroformo, 750 ml de CMA al 5% en cloroformo, 750 ml de CMA al 6% en cloroformo, 500 ml de CMA al 100%) para proporcionar 22,4 mg de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etil)dodecanamida en forma de un sólido cerúleo de color blanco, p.f. 80-83 °C.

Anal. Calc. para $C_{29}H_{45}N_5O_3 \cdot 1,66\% H_2O$: %C, 66,94; %H, 8,90; %N, 13,46; Encontrado: %C, 66,94; %H, 9,37; %N, 13,28.

Ejemplo 4

Preparación de *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)tetradecanamida

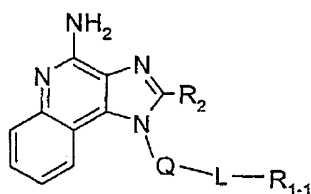


Bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 1-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina (444,5 mg, 1,349 mmol) en una mezcla de diclorometano (20,0 ml) y trietilamina (470 μ l, 3,37 mmol) se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de miristoilo (367 μ l, 1,35 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora, momento en el que el análisis mediante cromatografía en capa fina indicó que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 X 15 ml), se secó con sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (20 g de gel de sílice eluido con metanol al 2% en diclorometano) seguido por recrystalización en acetato de etilo (1,2 ml) y después se purificó adicionalmente mediante

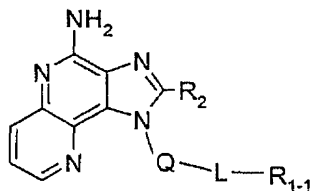
cromatografía en columna (25 g de gel de sílice eluido sucesivamente con 300 ml de CMA al 1% en cloroformo, 500 ml de CMA al 2% en cloroformo, 500 ml de CMA al 3% en cloroformo, 500 ml de CMA al 4% en cloroformo, 750 ml de CMA al 5% en cloroformo, y 600 ml de CMA al 6% en cloroformo) para proporcionar 9,5 mg de N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etoxi}etil)tetradecanamida en forma de un sólido cerúleo de color blanco, p.f. 85-87 °C.

Otros compuestos ilustrativos

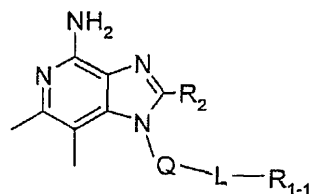
Otros compuestos ilustrativos adicionales tienen las Fórmulas (VIII-X) y los siguientes sustituyentes, en donde cada línea de la tabla representa un compuesto específico de las Fórmulas VIII, XI y/o X como se indica por la entrada de la primera columna. En la siguiente tabla, todos los compuestos de Fórmula (VIII) en donde Q es -



VIII



IX



X

Formulas	R _{1,1}	R ₂	Q	L
VIII, X	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -	-NHC(O)-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	H	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3-$	$-NHS(O)_2-$

[illegible]

VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	H	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$
IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_5-$	$-NHS(O)_2-$

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{10}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{12}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{14}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{16}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_{18}CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_5CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_2(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_6(CH_2CH=CH)_3CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$
VIII, IX, X	$-(CH_2)_2(CH_2CH=CH)_4(CH_2)_4CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$	$-NHC(O)NH-$

Ejemplo 5

5

Imunizaciones

Ratones C57BL/6 se inmunizaron con el conjugado (1 mg de ovoalbúmina y 200 µg de IRM) en 200 µl de suero salino tamponado con fosfato (PBS) de forma subcutánea o intraperitoneal. Los ratones del control se inmunizaron con 1 mg de ovoalbúmina en 200 µl de PBS. Para el análisis de las respuestas primarias, los ratones se sacrificaron 5-7 días después de la inmunización. Para el análisis de las respuestas secundarias, los ratones recibieron un refuerzo 7-15 días después de la inmunización inicial y se sacrificaron 5-7 días después. Salvo que se indique otra cosa, los ganglios linfáticos se recogieron de los ratones inmunizados por vía subcutánea para su análisis, y los esplenocitos se recogieron de los ratones inmunizados por vía intraperitoneal para su análisis.

15

Se preparó una solución madre del IRM *N*-(2-[2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]etoxi]etil)hexadecanamida por disolución en DMSO hasta una concentración de 10 mg/ml. La ovoalbúmina se disolvió en PBS hasta una concentración de 50 mg/ml. Cincuenta µl de la solución madre del IRM se añadieron a 150 µl de PBS y después se mezclaron por vortización. Cincuenta µl de la ovoalbúmina se añadieron a la solución madre del IRM y se mezclaron por vortización. Se obtuvo una suspensión coloidal turbia del IRM y la ovoalbúmina.

20

El Día 0, los ratones se inmunizaron como se ha descrito anteriormente bien con (a) ovoalbúmina sola, o (b) 50 µl de la suspensión coloidal de ovoalbúmina y el IRM. El Día 6, se extirparon los ganglios linfáticos drenantes, se homogeneizaron y se tiñeron con el tetrámero H-2K^b/SIINFEKL para identificar los linfocitos T específicos de la ovoalbúmina. La Figura 1 muestra los datos de citometría de flujo de un ratón de control inmunizado solo con ovoalbúmina; las Figuras 2 y 3 muestran datos de dos ratones diferentes que se inmunizaron con la suspensión coloidal.

25

Reactivos

La ovoalbúmina se obtuvo de Sigma Chemical Company (St. Louis, MO, EE. UU.). Los tetrámeros de la molécula MHC H-2K^b de clase I unidos al péptido dominante de la ovoalbúmina SIINFEKL se produjeron como se describe en Kedl et al, *J Exp Med*, 192:1105-13 (2000).

30

Se encontró que los compuestos de la invención inducían, y algunos compuestos podían inhibir, la biosíntesis de citocinas cuando se ensayaron los métodos descritos a continuación. Los compuestos de los Ejemplos 1-4 indujeron tanto interferón como el factor de necrosis tumoral cuando se ensayaron usando el ensayo de "Inducción de citocinas en células humanas" descrito a continuación.

35

Inducción de citocinas en células humanas

40

Se usó un sistema de células sanguíneas *in vitro* para evaluar la inducción de citocinas. La actividad se basa en la medición del interferón-α y el factor de necrosis tumoral-α (IFN-α y TNF-α, respectivamente) secretados en el medio de cultivo tal como se describe en Testerman et. al. en "Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", *Journal of Leukocyte Biology*, 58, 365-372 (septiembre de 1995).

45

Preparación de células sanguíneas para cultivo

Se recogió sangre completa mediante venopunción en tubos de tipo vacutainer con EDTA de donantes humanos sanos. Las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) se separaron de la sangre completa mediante

centrifugación en gradiente de densidad usando HISTOPAQUE-1077. La sangre se diluyó 1:1 con suero salino con tampón fosfato de Dulbecco (DPBS) o suero salino equilibrado de Hank (HBSS). La capa de PBMC se recogió y se lavó dos veces con DPBS o HBSS y se resuspendió a 4×10^6 células/ml en RPMI completo. La suspensión de PBMC se añadió a placas de cultivo de tejido de 48 pocillos de fondo plano estériles (Costar, Cambridge, MA, EE. UU. o Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ, EE. UU.) que contenían un volumen equivalente de medio completo RPMI que contenía compuesto de ensayo.

Preparación del compuesto

Los compuestos se solubilizaron en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no deberá superar una concentración final de 1% por adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se ensayan por lo general a concentraciones comprendidas de 30-0,014 micromolar (μM).

Incubación

La solución de compuesto de ensayo se añadió a $60 \mu\text{M}$ al primer pocillo que contenía RPMI completo y se realizaron diluciones en serie de 3 veces. A continuación se añadió la suspensión en PBMC a los pocillos en un volumen equivalente, llevando las concentraciones de compuesto de ensayo al intervalo deseado (30-0,014 μM). La concentración final de la suspensión de PBMC es 2×10^6 células/ml. Las placas se cubrieron con tapas de plástico estériles, se mezclaron suavemente y después se incubaron de 18 a 24 horas a 37°C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Separación

Después de la incubación, las placas se centrifugaron durante 10 minutos a 1000 rpm (aproximadamente $200 \times g$) a 4°C . El sobrenadante de cultivo exento de células se extrajo con una pipeta de polipropileno estéril y se transfirió a tubos de polipropileno estériles. Las muestras se mantuvieron de -30°C a -70°C hasta su análisis. Las muestras se analizaron para determinar IFN- α mediante ELISA y TNF- α mediante ELISA o un ensayo IGEN.

Análisis de IFN- α y TNF- α mediante ELISA

La concentración de IFN- α se determinó mediante ELISA usando un kit Human Multi-Species de PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ, EE. UU. Los resultados se expresan en pg/ml.

La concentración de TNF- α se determinó mediante kits ELISA disponibles de Biosource International, Camarillo, CA, EE. UU. Alternativamente, la concentración de TNF- α se puede determinar mediante el inmunoensayo ORIGEN M-Series y leerse en un analizador IGEN M-8 de IGEN International, Gaithersburg, MD. El inmunoensayo utiliza una pareja de anticuerpos de captura y determinada mediante detección de TNF- α procedente de Biosource International, Camarillo, CA, EE. UU. Los resultados se expresan en pg/ml.

Inhibición de citocinas en células de ratón

Se utilizó la línea celular de macrófago de ratón Raw 264.7 para evaluar la capacidad de los compuestos para inhibir la producción del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) tras estimulación mediante lipopolisacárido (LPS).

Ensayo de concentración única:

Preparación de células sanguíneas para cultivo

Se recogieron células brutas (ATCC) mediante un rascado suave, y después se contaron. La suspensión celular se llevó a 3×10^5 células/ml en RPMI con suero de feto de ternera (FBS) al 10%. La suspensión celular ($100 \mu\text{l}$) se añadió a placas de cultivo de tejido de 96 pocillos de fondo plano estériles (Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ, EE. UU.). La concentración final de las células es 3×10^4 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 3 horas. Antes de añadir el compuesto de ensayo, el medio se sustituyó por medio RPMI incoloro con FBS al 3%.

Preparación del compuesto

Los compuestos se solubilizaron en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no deberá superar una concentración final de 1% por adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se sometieron a ensayo a $5 \mu\text{M}$. LPS (lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) se diluyó con RPMI incoloro hasta una concentración CE70 determinada mediante un ensayo dosis-respuesta.

Incubación

Se añadió a cada pocillo una solución de compuesto de ensayo ($1 \mu\text{l}$). Las placas se mezclaron en una placa de microvaloración con agitador durante 1 minutos y después se introdujeron en una incubadora. Veinte minutos después se

añadió la solución de LPS (1 µl, concentración $CE_{70} \sim 10$ ng/ml) y las placas se mezclaron durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incubaron de 18 a 24 horas a 37 °C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Análisis de TNF-α

- 5 Tras la incubación, el sobrenadante se extrajo con una pipeta. La concentración de TNF-α se determinó mediante ELISA usando un kit TNF-α de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA, EE. UU.). Los resultados se expresan en pg/ml. La expresión de TNF-α tras el estímulo con LPS en solitario se consideró una respuesta del 100%.

10 *Ensayo dosis-respuesta:*

Preparación de células sanguíneas para cultivo

- 15 Se recogieron células brutas (ATCC) mediante un raspado suave, y después se contaron. La suspensión celular se llevó a 4×10^5 células/ml en RPMI con FBS al 10%. La suspensión celular (250 µl) se añadió a placas de cultivo de tejido de 48 pocillos de fondo plano estériles (Costar, Cambridge, MA, EE. UU.). La concentración final de las células es 1×10^5 células/pocillo. Las placas se incubaron durante 3 horas. Antes de añadir el compuesto de ensayo, el medio se sustituyó por medio RPMI incoloro con FBS al 3%.

20 Preparación del compuesto

- 25 Los compuestos se solubilizaron en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de DMSO no deberá superar una concentración final de 1% por adición a los pocillos de cultivo. Los compuestos se sometieron a ensayo a 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 5 y 10 µM. LPS (lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium*, Sigma-Aldrich) se diluyó con RPMI incoloro hasta una concentración CE_{70} determinada mediante un ensayo dosis-respuesta.

Incubación

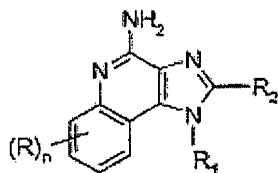
- 30 Se añadió a cada pocillo una solución del compuesto de ensayo (200 µl). Las placas se mezclaron en una placa de microvaloración con agitador durante 1 minuto y después se introdujeron en una incubadora. Veinte minutos después se añadió la solución de LPS (200 µl, concentración CE_{70} aproximadamente 10 ng/ml) y las placas se mezclaron durante 1 minuto en un agitador. Las placas se incubaron de 18 a 24 horas a 37 °C en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%.

Análisis de TNF-α

- 35 Tras la incubación, el sobrenadante se extrajo con una pipeta. La concentración de TNF-α se determinó mediante ELISA usando un kit TNF-α de ratón (de Biosource International, Camarillo, CA, EE. UU.). Los resultados se expresan en pg/ml. La expresión de TNF-α tras el estímulo con LPS en solitario se consideró una respuesta del 100%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se representa mediante la siguiente Fórmula III:



III

en donde:

R₁ tiene la fórmula alquileo C₁₋₅-L-R₁₋₁, en donde:

el alquileo C₁₋₅ está interrumpido con un grupo -O-, y en donde alquileo incluye grupos de cadena lineal, cadena ramificada y grupos cíclicos;

L es un enlace o un grupo enlazador funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH-S(O)₂-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)-, -NH-S(O)₂-NR₃-, -NH-C(O)-NR₃-, -NH-C(S)-NR₃-, -NH-C(O)-O-, -O-, -S-, y -S(O)₂-; y

R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene al menos 11 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

R se selecciona del grupo que consiste en

halógeno,

hidroxi,

alquilo,

alquenilo,

haloalquilo,

alcoxi,

alquiltio, y

-N(R₃)₂;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

n es de 0 a 4;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

hidrógeno;

alquilo;

alquenilo;

arilo;

heteroarilo;

heterociclilo;

alquilen-Y-alquilo;

alquilen-Y-alquenilo;

alquilen-Y-arilo; y

alquilo o alquenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

-OH;

halógeno;

-N(R₄)₂;

-C(O)-alquilo C₁₋₁₀;

-C(O)-O-alquilo C₁₋₁₀;

-N₃;

arilo;

heteroarilo;

heterociclilo;

-C(O)-arilo; y

-C(O)-heteroarilo;

Y es -O- o -S(O)₀₋₂-;

cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ y alquenilo C₂₋₁₀; y

con la condición de que cuando L es -NH-S(O)₂-, y n es 0, R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene más de 16 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde n = 0.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2, en donde L es un enlace o un grupo enlazador funcional seleccionado del grupo que consiste en -NH-C(O)-, -NH-S(O)₂-, y -NH-C(O)-N(R₃)₂-.

4. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₁₋₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene de 12 a 20 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono-carbono insaturados.

5. El compuesto o sal de la reivindicación 4, en donde R₁₋₁ es un alquilo C₁₂-C₂₀ de cadena lineal.

6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y alquilen-O-alquilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)hexadecanamida,

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)octadecanamida,

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]etoxi}etil)dodecanamida, o

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)tetradecanamida.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es

N-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)hexadecanamida.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 5 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprende además otros principios activos, incluyendo modificadores adicionales de la respuesta inmune, antivirales, antibióticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, oligonucleótidos.
- 10 11. Uso de un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para producir una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad vírica o una enfermedad neoplásica en un animal mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto o de la sal al animal.
- 15 12. Uso de un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para producir una composición farmacéutica para vacunar un animal mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto o de la sal al animal como adyuvante de vacuna.
13. Uso de un compuesto según la reivindicación 12, en donde el compuesto es *N*-(2-{2-[4-amino-2-(2-metoxietil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il] etoxi}etil)hexadecanamida.
- 20 14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de (a) enfermedades víricas; (b) enfermedades bacterianas; (c) otras enfermedades infecciosas; (d) enfermedades neoplásicas; y (e) enfermedades mediadas por T_H2, atópicas y autoinmunes, tales como dermatitis atópica o eczema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica, lupus sistémico eritematoso, trombocitemia fundamental, esclerosis múltiple, síndrome de Ommen, lupus discoidal, alopecia areata, inhibición de placas queloides y otros tipos de cicatrización y potenciar la cicatrización de heridas, incluyendo heridas crónicas.
- 25

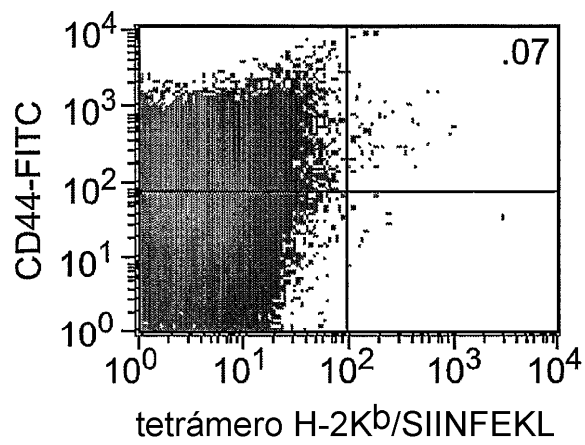


FIG. 1

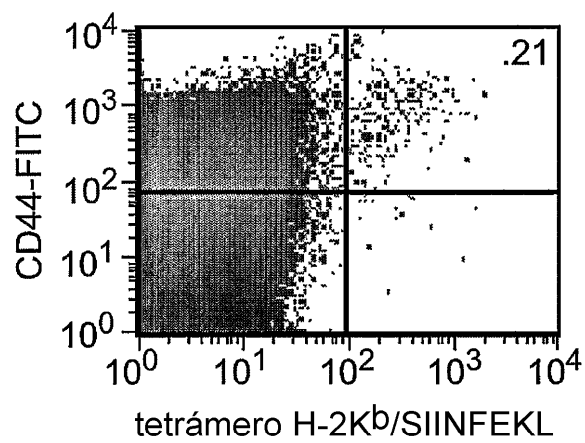


FIG. 2

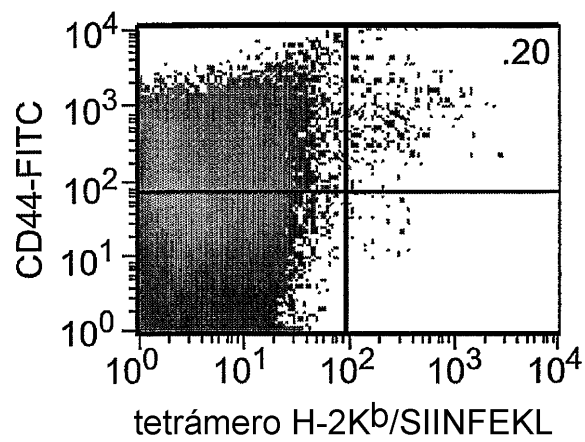


FIG. 3