

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 901**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C12N 15/29 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
C12N 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2007** **PCT/IB2007/050322**
87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2008** **WO08093173**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2007** **E 07705747 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016** **EP 2115140**

54 Título: **Profármacos hidrosolubles cargados positivamente de 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados con ratas de penetración de piel muy altas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2017

73 Titular/es:

YU, CHONGXI (100.0%)
3121 University Blvd West E-7
Kensington, MD 20895, US

72 Inventor/es:

YU, CHONGXI

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

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

ES 2 607 901 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

Profármacos hidrosolubles cargados positivamente de 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados con ratas de penetración de piel muy altas

Campo técnico

- 5 La presente invención se relaciona con preparaciones de profármacos cargados positivamente e hidrosolubles de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados y su uso médico en condiciones de tratamiento en humanos o animales. Más específicamente, la presente invención permite una rápida penetración en la piel de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados.

Antecedentes de la técnica

- 10 El 1H-Imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados son divulgados en el documento EEUU Pat. No. 4,689,338 y descritos aquí como agentes antivirales y como un inductor interferón. La actividad de antiherpes de 1-Isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amina y compuestos relacionados en relación con lesiones primarias causadas por el virus de herpes simple se demuestran por Gerster, J.F. (el documento EEUU Pat. No. 4,689,338) que usa el método descrito generalmente por Kern, et al. (Antimicrob. Agents Chemother. 14, 817-823, 1978).
- 15 Una variedad de formulaciones para administración tópica de este compuesto también se describen. Los documentos EEUU Pat. No. 4,751,087, 4,411,893, 4,722,941, 4,746,515, y 5,736,553 divulgan el uso de una combinación de grasas de etilo y monolaurato de glicerilo, N, N-dimetildodecilamina-N-óxido, monolaurato de glicerilo, y ácido graso como potenciadores de la penetración de piel para mejorar el flujo transdérmico de los fármacos. La crema de alclara (1-Isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amina) ha sido desarrollada por 3M para el tratamiento de queratosis actínica, carcinoma basocelular superficial y verrugas genitales y perianales externas.
- 20 Göblyös et al. (Göblyös. A et al. (2006) J Med Chem. 49. 3354-3361) divulga derivados de 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas como potenciadores alostéricos del receptor de adenosina A3. Gerster et al. (Gerster, JF et al. (2005) J Med Chem, 48, 3481-3491) divulgan que 1H-imidazo[4, 5-c]quinolinas induce la producción de interferón.

Divulgación de la invención

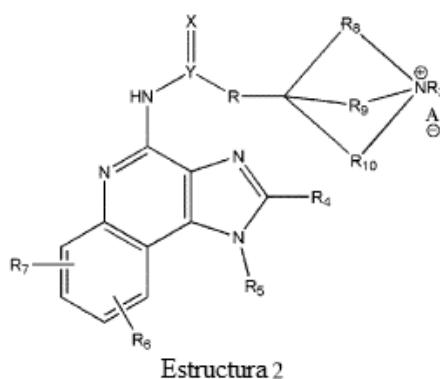
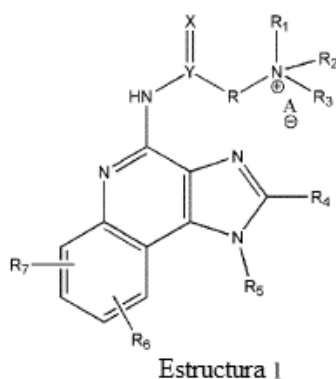
- 25 Problema técnico

La crema de alclara (1-Isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amina) ha sido desarrollada por 3M para el tratamiento de queratosis actínica, carcinoma basocelular superficial y verrugas genitales y perianales externas.

- Desafortunadamente, 1-Isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amina y compuestos relacionados tienen solubilidad muy baja en agua y solventes orgánicos de manera que las ratas de penetración en la piel son muy bajas. Las composiciones de la crema mantendrán el fármaco en la piel por un largo tiempo en concentración muy alta y causa muchos efectos secundarios que incluyen enrojecimiento, hinchazón, llagas, ampollas o úlceras, piel que se vuelve dura o engrosada, descamación de la piel, formación de costras y costras, picazón, ardor y cambios en el color de la piel que no siempre desaparecen. Otro problema es que no pueden penetrar la piel suficientemente a fondo para tratar cánceres excepto para el carcinoma basocelular superficial.

- 35 Solución técnica

Esta invención se relaciona con la preparación de profármacos cargados positivamente novedosos de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados y su uso médico. Los profármacos de 1 H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados tienen la fórmula general (1) 'Estructura 1' o fórmula (2) 'Estructura 2'. La presente invención proporciona un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1 o Estructura 2,



en las que,

R representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_n-$, en la que $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_n-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C=C$, o $CR_{11}R_{12}$;

5 R_1 y R_2 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alquiloxi que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alqueno que tiene hasta 15 átomos de carbono, perfluoroalquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, haluro de alquilo que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, alquino que tiene hasta 15 átomos de carbono, arilo y mitades de heteroarilo, o tomados juntos para $-(CH_2)_m-$, donde $m = 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, y cualquier CH_2 puede reemplazarse con O, S, $CH=CH$, $C=C$;

10 R_3 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alquiloxi que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alqueno que tiene hasta 15 átomos de carbono, perfluoroalquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, haluro de alquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alquino que tiene hasta 15 átomos de carbono, arilo y partes heteroarilo, en las que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado por O, S, $CH=CH$, $C=C$, o $CR_{11}R_{12}$;

X representa O, NH, o S;

Y representa C, S=O, o P-OR₁₁;

15 R_4 es seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 10 átomos de carbono, aciloxialquilo en el que partes de aciloxi es alanoiloxi de 2 a 5 átomos de carbono o benzoiloxi, y las partes de alquilo contiene 1 a 8 átomos de carbono, cencilo, (fenil) etilo y fenilo, dicho sustituyente de bencilo, (fenilo)etil o fenilo que es opcionalmente sustituido en el anillo de benceno por 1 o 2 partes seleccionadas independientemente del grupo que consiste en alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y halógeno, con la condición que si dicho anillo de benceno es sustituido por 2 de dichas partes, entonces dichas partes juntas contienen no más de 8 átomos de carbono;

20 R_5 es seleccionado del grupo que consiste en hidrogeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, bencilo, (fenilo)etil y fenilo, dicho sustituyente de bencilo, (fenilo)etil o fenilo que es sustituido opcionalmente en el anillo de benceno por 1 o 2 partes seleccionadas independientemente del grupo que consiste en alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y halógeno, con la condición que si dicho anillo de benceno es sustituido por 2 de dichas partes, entonces dichas partes juntas contienen no más de 8 átomos de carbono;

R_6 es seleccionado del grupo que consiste en hidrogeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y halógeno;

30 R_7 es seleccionado del grupo que consiste en hidrogeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y halógeno;

R_8 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_n-$, en el que $a = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_n-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C=C$, o $CR_{11}R_{12}$;

R_9 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_b-$, en la que $b = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_b-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C=C$, o $CR_{11}R_{12}$;

35 R_{10} representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_c-$, en el que $c = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_c-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C=C$, o $CR_{11}R_{12}$;

R_{11} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alqueno, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquino que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C=C$, o CR_1R_2 ;

40 R_{12} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alqueno, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquino que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C=C$, o CR_1R_2 ;

A- representa un ion negativo;

45 y todos los R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , , grupos $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-$, o $-(CH_2)_c-$ son cadenas ramificadas y rectas y pueden incluir átomos C, H, O, S, P, o N y pueden tener enlaces individuales, dobles, y triples.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto seleccionado del grupo que consiste en sarcosina 1-isobutil-1 H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida.HA, N,N-dimetilglicina 1-isobutil-1 H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-butil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-bencil-1 H-imidazo [4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-metil-H-imidazo [4, 5-c] quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1, 2, 8-trimetil-1 H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4- amida.HA, sarcosina 1-(2-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1, 8-dimetil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1, 2-dimetil-1 H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-(2,3-dihidroxipropil)- 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-ciclohexilmetil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-bencil-2-metil-1 H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-n-hexil-1H-imidazo[4, 5-

c]quinolin-4- amida.HA, y sarcosina 1-n-hexil-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amida.HA, en la que, A⁻ representa un ion negativo.

La absorción del fármaco, ya sea a partir del tracto gastrointestinal u otros sitios, requiere el paso del fármaco en una forma molecular a través de la membrana de barrera. El fármaco primero debe ser disuelto, y si el medicamento procesa las propiedades biofarmacéuticas deseables, pasará de una región de alta concentración a una región de baja concentración a través de la membrana en la sangre o circulación general. Todas las membranas biológicas contienen lípidos como principales constituyentes. Las moléculas que juegan los roles dominantes en la formación de membrana todas tienen fosfatos que contienen grupos de cabeza altamente polares, y, en la mayoría de los casos, dos colas de hidrocarburos altamente hidrófobos. Las membranas son bicapas, con grupos de cabeza y hidrofílicos de cara hacia fuera en las regiones acuosas en ambos lados. Los fármacos muy hidrofílicos no pueden pasar la capa hidrófoba de una membrana y medicamentos muy hidrófobos permanecerán en la capa hidrófoba como parte de la membrana debido a sus similitudes no pueden entrar eficientemente en el citosol en el interior.

El objetivo de este invención es hacer 1H-Imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados administrables de manera transdérmica (aplicación tópica) mediante el incremento de su solubilidad en la humedad disponible en la superficie d la piel y aumentar su rata de penetración a través de la membrana y barrera de piel. Estos profármacos novedosos de 1H-Imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados tienen dos características estructurales en común: tienen un fragmento lipofílico y un grupo de amina primario, secundario, o terciario que existe en la forma protonada (parte hidrofílica, su pKa es 9.5-10.7) en pH fisiológico [las aminas aromáticas de 1H-Imidazo[4, 5-c] quinolin-4-aminas son bases muy débiles (pKa es 6.5-6.7) y únicamente una pequeña parte de estos existen en la forma protonada en pH fisiológico]. Tal balance hidrofílico-lipofílico se requiere para pasaje eficiente a través de la barrera membrana [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227(1993)]. Los grupos amino cargados positivamente aumentan de gran manera la solubilidad de los fármacos en agua. En muchas instancias, el paso más bajo o limitante de la rata en la secuencia es la disolución del fármaco. El 1H-Imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados tienen una solubilidad muy baja en la humedad disponible en la superficie de la piel, y no pasarán a través de la barrera de piel en una forma molecular eficientemente. Incluso si entran en las membranas de la piel, no pueden entrar eficientemente en el citosol, una solución acuosa concentrada semilíquida o suspensión en el interior de la célula (debida su baja solubilidad en agua). Cuando estos profármacos nuevos se administran de manera transdérmica en la forma de dosificación tal como una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel, estos se disolverán en la humedad disponible en la superficie de la piel inmediatamente. La carga positiva de los grupos amino de estos profármacos se enlazarán la carga negativa del grupo de cabeza de fosfato de una membrana [el enlace entre la carga positiva en las aminas aromáticas de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de una membrana es muy débil debido a la debilidad de la base (pKa es aproximadamente 6.5-6.7) y la posición obstaculizada (los grupos amino conectados con el anillo aromático directamente)], de esta forma, la concentración local en el exterior de la membrana será muy alto y facilitará el pasaje a través de estas formas de profármacos desde una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos entran a la membrana, la parte hidrofílica empujará el profármaco en el citosol. Cuando los profármacos están fuera de las membranas de la piel, estos son únicamente profármacos, que pueden estar sin actividad biológica; debido a esto y debido a la corta estancia en el exterior de la membrana, los profármacos no causarán enrojecimiento, hinchazón, llagas, ampollas o úlceras en la piel, piel endurecida o engrosada, descamación de la piel, costras y formación de costras, picazón, ardor o cambios en el color de la piel. Las ratas de penetración de estos profármacos a través de la piel humana se midieron in vitro mediante el uso de células Franz modificadas, que se aislaron a partir de tejido de piel humano (360-400 mm de espesor) de las áreas anterior y posterior del muslo. El fluido receptor consistió en 2 ml de 2% de albúmina de suero bovino en solución salina normal y se agito a 600 rpm. Se determinaron las cantidades acumuladas de estos profármacos y sus fármacos parentales que penetraron en la piel en función del tiempo por un método de cromatografía líquido de alto desempeño específico. Los resultados que usan un donante consisten en ya sea 3% de solución de algunos de los profármacos de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas o una suspensión del 3% de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas en 0.5mL de una mezcla de etanol y pH 7.4-amortiguador de fosfato (0.2M) (v/v, 70/30) se muestran en la Figura 1. Se calcularon los valores de flujo aparentes de 0.15 mg, 0.13 mg, 0.16 mg, 0.005 mg, 0.005 mg, y 0.005 mg/cm²/h para clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, clorhidrato de sarcosina 1-butil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, clorhidrato de 1-bencil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, clorhidrato de 1-isobutil- 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, clorhidrato de 1-butil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amina, y clorhidrato de 1-bencil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amina respectivamente que se difunden a través de la piel humana. Los profármacos se difunden a través de la piel humana más de 25 veces más rápido que 1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-aminas. Los resultados sugieren que la carga positiva en el grupo di-alquiaminoetil tienen un papel muy importante en el pasaje del fármaco a través de la membrana y la barrera de piel.

El efecto irritante o malestar en la piel del ratón de los profármacos novedosos se evaluó durante un periodo de 1 semana después de aplicación tópica de 0.05 ml de 3 % del respectivo fármaco de prueba en pH 7.4 de amortiguador de fosfato (0.2 M) a la parte posterior de los ratones desnudos dos veces al día. No se observó ninguno de los signos de efecto irritación o molestia por clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, clorhidrato de sarcosina 1-butil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, clorhidrato de 1-bencil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.

Un buen profármaco debe cambiar nuevamente al fármaco de origen fácilmente. Los estudios de hidrólisis de plasma in vitro se llevaron a cabo como sigue. Se disolvieron 10 mg del profármaco en 0.1 ml de 0.2M pH 7.4 de amortiguador de fosfato. Se añadió 1 ml de plasma humano, precalentado a 37°C, en la mezcla. La mezcla se mantuvo en baño de agua a 37°C. Cada 2 min. Intervalos, se retiraron 0.2 ml de mezclas y se añadieron a 0.4 ml de metanol para precipitar la proteína de plasma. Se centrifugaron las muestras por 5 min y se analizaron por HPLC. Las semividas de hidrólisis son 18 min $\pm$ 1 min. Para clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, 18 min $\pm$ 2 min. Para clorhidrato de sarcosina 1-butil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, 19 min $\pm$ 1 min. Para clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.

Son agentes antivirales conocidos 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas que también son conocidos por inducir biosíntesis de interferón (Gerster, J.F., documento EEUU Pat. No. 4,689,338). El hecho que los compuestos son inductores de interferón sugiere que pueden ser útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades, tal como artritis reumatoide, verrugas genitales o de otro tipo, eccema, hepatitis, psoriasis, esclerosis múltiple, trombocitemia esencial, cánceres, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y otras enfermedades virales. Se ha desarrollado rema de aldara (1-Isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amina) por 3M para el tratamiento de queratosis actínica, carcinoma basocelular superficial y verrugas genitales y perianales externas.

Para evaluación de actividad de estos, se sometieron a xenoinjerto subcutáneo a células de cáncer de mama humanas (BCAP-37, se usaron 4-5 mm³ de tejido de tumor en cada ratón) en ratones desnudos (BALB). Después de 3 horas, se aplicaron tópicamente 50 μ l de 3 % de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida y clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4- amida en etanol/0.2M pH 7.2 amortiguador de fosfato (v/v, 70/30) al área implantada con células de cáncer de mama humanas (cerca de la pierna delantera) una vez por día. Después de 28 días, el grupo control (n=7, el tamaño de tumor promedio fue 15 $\pm$ 2 mm x 13 $\pm$ 2 mm) y los grupos que fueron tratados con grupo clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida (n=7, el tamaño de tumor promedio fue 12 $\pm$ 2 mm x 11 $\pm$ 2 mm) demostraron 100% de incidencia , pero no se observó tumor alguno en el grupo (n=7) que fueron tratados con clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4- amida. Los pesos promedio de los ratones fueron 22 $\pm$ 2 gramos para el grupo tratado de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida, 22 $\pm$ 2 gramos para grupo tratado de clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida, y 24 $\pm$ 2 gramos para el grupo control. Los resultados también muestran que el profármaco tiene efectos muy leves.

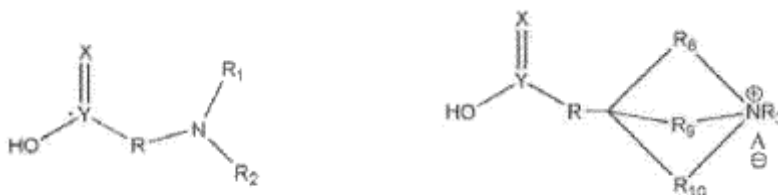
En el segundo experimento antitumoral, se sometieron a xenoinjerto subcutáneo a células de cáncer de colon humanas (LS174J, se usaron 4-5 mm³ de tejido de tumor en cada ratón) en ratones desnudos (BALB). Después de 3 horas, se aplicaron tópicamente 50 μ l de 3 % de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil- 1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida y clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida en etanol/0.2M pH 7.2 amortiguador de fosfato (v/v, 70/30) al área implantada con células de cáncer de colon humanas (cerca de la pierna delantera) (dos veces por día). Después de 28 días, el grupo control (n=7, el tamaño de tumor promedio fue 20 $\pm$ 3 mm x 18 $\pm$ 3 mm) y los grupos que fueron tratados con grupo de clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida (n=7, el tamaño de tumor promedio fue 17 $\pm$ 2 mm x 15 $\pm$ 2 mm) demostraron 100% de incidencia , pero no se observó tumor alguno en el grupo (n=7) que fueron tratados con clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida. Los pesos promedio de los ratones son 21 $\pm$ 2 gramos para el grupo tratado de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, 21 $\pm$ 2 gramos por grupo tratado de clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, y 23 $\pm$ 2 gramos para el grupo control.

En el tercer experimento antitumoral, se sometieron a xenoinjerto subcutáneo a células de cáncer de mama humanas (BCAP-37, se usaron 3-4 mm³ de tejido de tumor en cada ratón) en ratones desnudos (BALB). Después de 21 días, los tumores estuvieron creciendo al tamaño de 13 $\pm$ 2 mm x 12 $\pm$ 3 mm. Entonces se aplicaron tópicamente 50 μ l de 3 % de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida y clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida en etanol/0.2M pH 7.2 amortiguador de fosfato (v/v, 70/30) al área implantada con células de cáncer de mama humanas (cerca de la pierna delantera) (dos veces por día). Los tumores estuvieron creciendo al tamaño de 21 $\pm$ 3 mm x 19 $\pm$ 3 mm en el grupo control (n=7) en el día 45 y todos los ratones murieron a los 60 días. En el grupo (n=7) que se trató con clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, los tumores fueron 17 $\pm$ 2 mm x 15 $\pm$ 2 mm en el día 45 y todos los ratones murieron a los 70 días. Los tumores en el grupo (n=7) que fueron tratados con clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida se encogieron a 11 $\pm$ 2 mm x 10 $\pm$ 2 mm en el día 45 y ninguno de los ratones murió a los 70 días. Los pesos promedio de los ratones fue 21 $\pm$ 2 gramos para el grupo de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, 22 $\pm$ 2 gramos para el grupo tratado de clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida, y 23 $\pm$ 2 gramos para el grupo control en el día 45.

Se llevó a cabo la evaluación de actividad de antiherpes de estos profármacos usando el método descrito por Kern, et al. [Antimicrob. Agents Chemother. 14, 817, (1978)]. En el primer experimento, se anestesiaron conejillos de (n=5). Aproximadamente se aplicaron intravaginalmente 100 μ l de 3% de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida en etanol/ 0.2M pH 7.4 de amortiguador de fosfato (v/v, 70/30) a los conejillos de indias por 3 días. Se infectaron los conejillos de indias con virus simplex de herpes (Tipo I o Tipo II, aproximadamente se usaron 10⁵ unidades que forman placas) intravaginalmente usando un hisopo de algodón. Se monitoreo en la replicación del virus mediante la terminación de la cantidad de virus recuperado con hisopos vaginales en los días 1, 2, 3, 5, o 7 después de la infección. En el segundo experimento, se anestesiaron los

conejillos de indias hembra (n=5). Aproximadamente se aplicaron intravaginalmente 200 ml de 3% de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida en etanol/ 0.2M pH 7.4 de amortiguador de fosfato (v/v, 70/30) a los conejillos de indias y se aplicó intravaginalmente virus simplex de herpes (Tipo I o Tipo II, se usaron aproximadamente 10^5 de unidades que forman placas) a los mismos conejillos de indias usando un hisopo de algodón. En el tercer experimento, se anestesiaron los conejillos de indias hembra (n=5). Se infectaron los conejillos de indias con virus simplex de herpes (Tipo I o Tipo II, se usaron aproximadamente 10^5 de unidades que forman placas) intravaginalmente usando un hisopo de algodón. Después de 5 días, aproximadamente se aplicaron intravaginalmente 100 ml de 5% de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida en etanol/0.2M pH 7.4 de amortiguador de fosfato (v/v, 70/30) una vez por día por 10 días. Se ha encontrado que el compuesto en clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida es efectivo cuando se administra a conejillos de indias iniciando antes, al mismo tiempo, o después de la infección.

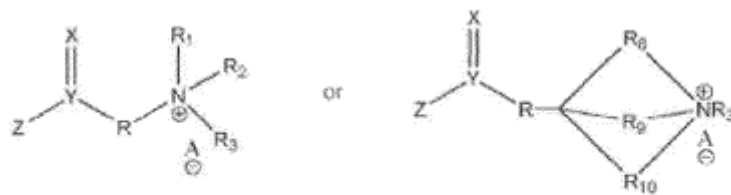
Se puede preparar 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas usando los métodos divulgados en el documento EEUU Pat. No. 4, 689, 338. Los compuestos de la fórmula general (1) 'Estructura 1' o fórmula (2) 'Estructura 2' indicadas anteriormente pueden ser preparadas a partir de 1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-aminas o compuestos relacionados, por reacción con compuestos de la fórmula general (3) 'Estructura 3' usando reagentes de acoplamiento, tales como N,N'-Diciclohexilcarbodiimida, N, N'-Diisopropilcarbodiimida, O-(Benzotriazol- 1 -il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, O- (Benzotriazol- 1 -il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, Benzotriazol- 1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato,



Estructura 3

en la que, R representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_n-$, en la que $n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_n-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo; R_1 y R_2 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenilo o residuos de alquinilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo o tomados juntos son $-(CH_2)_m-$, en la que $m=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, y cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o partes de heteroarilo; X representa O, NH, o S; Y representa C, S=O, o P-OR₁₁; R_{34} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloil, alquenilo o residuos de alquinilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo; R_8 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_a-$, en el que $a=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_a-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo; R_9 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_b-$, en el que $b=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_b-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo; R_{10} representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_c-$, en el que $c=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_c-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo; R_{11} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloil, alquenilo, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquinilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o partes de heteroarilo; R_{12} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloil, alquenilo, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquinilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o partes de heteroarilo; A⁻ representa iones negativos. Todos los grupos R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-$, o $-(CH_2)_c-$ son cadenas ramificadas o rectas y pueden incluir átomos de C, H, O, S, P, o N y pueden tener enlaces individuales, dobles y triples.

Además se describe aquí que los compuestos de la fórmula general (1) 'Estructura 1' o fórmula (2) 'Estructura 2' indicadas anteriormente pueden ser preparadas a partir de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados, por reacción con compuestos de la fórmula general (4) 'Estructura 4',



Estructura 4

en la que, R representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_n$, en la que $n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots$, y cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo, u otros sistemas de anillo; R_1 y R_2 tomados solos son iguales o diferentes y son H, uno de cualquier alquilo, alquiloxil, alquenoil, perfluoroalquilo, alquilo haluro o residuos de alquinoil que tienen 1 a 12 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo o tomados juntos son $-(CH_2)_m$, en los que $m=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, \dots$, y cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$ arilo o partes de heteroarilo, u otras partes de anillo; R_3 representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenoil, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquinoil que tienen 1 a 12 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o partes de heteroarilo, u otras partes de anillo; R_8 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_a$, en el que $a=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots$, en $-(CH_2)_a$, cualquier CH puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo, u otros sistemas de anillo; R_9 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_b$, en el que $b=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots$, en $-(CH_2)_b$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo, u otros sistemas de anillo; R_{10} representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_c$, en el que $c=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \dots$, en $-(CH_2)_c$, cualquier CH puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo, u otros sistemas de anillo; R representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenoil, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquinoil que tiene 1 a 12 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_1 R_2$, arilo o partes de heteroarilo, u otras partes de anillo; R_{12} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenoil, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquinoil que tiene 1 a 12 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR R$, arilo o partes de heteroarilo, u otras partes de anillo; A⁻ representa Cl^- , Br^- , F^- , I^- , AcO^- , citrato, o cualquier ion negativo. Todos los grupos R, R, R, R, $-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_m$, $-(CH_2)_a$, $-(CH_2)_b$, o $-(CH_2)_c$ son cadenas ramificadas o rectas y pueden incluir átomos de C, H, O, S, P, o N y pueden tener enlaces individuales, dobles y triples.

Efectos ventajosos

Estos profármacos de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados en la presente invención tienen un fragmento lipofílico y un fragmento hidrófobo (los grupos de aminas que existen en la forma protonada en pH fisiológico). Los grupos amino cargados positivamente de estos profármacos tienen dos grandes ventajas. Primero, aumenta en gran medida la solubilidad de los fármacos en agua; cuando se administran estos nuevos profármacos de manera transdérmica en una forma de dosificación tal como una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel, se mezclarán con la humedad de la piel, ojo, área genital, boca, nariz, u otra parte del cuerpo inmediatamente. Segundo, la carga positiva en el grupo amino de estos profármacos se unirán a la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de la membrana. De esta forma, la concentración local afuera de la membrana será muy alta y facilitará el pasaje de estos profármacos desde una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos entran en la membrana, la parte hidrofílica empuja a los profármacos en el citosol, una solución acuosa concentrada semilíquida o suspensión. Debido a la corta estancia en la piel, ojos, área genital, boca, nariz u otra parte del cuerpo, los profármacos no causarán picazón, ardor o dolor. Los resultados del experimento muestran que más del 90% de los profármacos fueron cambiados de nuevo a los fármacos parentales en pocos minutos. Los profármacos tienen una mejor tasa de absorción y como la administración transdérmica evita el metabolismo de primera pasada, los profármacos serán más fuertes que 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas y compuestos relacionados en la misma dosificación.

Descripción de los dibujos

Figura 1: Cantidades acumuladas de clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida (3% de solución, A), clorhidrato de sarcosina 1-butil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida (3% de solución, B), clorhidrato de sarcosina 1-bencil- 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida (3% de solución, C), clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida (3% de suspensión, D), clorhidrato de 1-butil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida (3% de suspensión, E), y clorhidrato de 1-bencil- 1H-imidazo [4, 5-c] quinolin-4-amida (3% de suspensión, F), que cruzan tejido aislado de piel humana en células de Franz ($n=5$). En cada caso, el vehículo tiene una mezcla de etanol/pH 7.4 de amortiguador de fosfato (0.2 M) (v/v, 70/30).

Figura 2: En la que, R representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_n-$, en el que $n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_n-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo; R_1 y R_2 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alqueno, perfluoroalquilo, alquilo haluro o residuos de alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo o tomados juntos son $-(CH_2)_m-$, en el que $m=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, y cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o partes de heteroarilo; R_3 representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alqueno, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o partes de heteroarilo; X representa O, NH, o S; Y representa C, S=O, o P-OR₁₁; R_4 es seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, aciloxialquilo en el que la parte de alcoxi es alcaniloxi de 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono o benzoiloxi, y la parte de alquilo contiene 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, bencilo, (fenilo)etil y fenilo, dicho bencilo, (fenilo)etil o sustituyente de fenilo que es sustituido opcionalmente en el anillo de benceno por 1 o 2 partes seleccionadas independientemente del grupo que consiste en alquilo de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono y halógeno, con la condición de que si dicho anillo de benceno es sustituido por 2 de dichas partes, entonces dichas partes juntas contienen no más de 8 átomos de carbono; R_5 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono, bencilo, (fenilo)etil y fenilo, dicho bencilo, (fenilo)etil o sustituyente de fenilo que es sustituido opcionalmente en el anillo de benceno por 1 o 2 partes seleccionadas independientemente del grupo que consiste en alquilo de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono y halógeno, con la condición de que si dicho anillo de benceno es sustituido por 2 de dichas partes, entonces dichas partes juntas contienen no más de 8 átomos de carbono; R_6 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono y halógeno; R_7 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono y halógeno; R_8 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_a-$, en el que $a=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_a-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo; R_9 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_b-$, en el que $b=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_b-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo; R_{10} representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_c-$, en el que $c=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_c-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo; R_{11} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alqueno, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o partes de heteroarilo; R_{12} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alqueno, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o partes de heteroarilo; A⁻ representa iones negativos. Todos los grupos de R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-$, o $-(CH_2)_c-$ son cadenas ramificadas o rectas y pueden incluir átomos C, H, O, S, P, o N y pueden tener enlaces individuales, dobles y triples.

Mejor modo

Preparación de Boc-sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida

Se disolvieron 32,2 g (0,1 mol) de 1-isobutil-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amina en 500 ml de acetato de etilo. Se añadieron a la mezcla de reacción 36 g (0,1 mol) de anhídrido de N-t-butiloxycarbonil-N-metilglicina [(Boc-N-Me-Gly) O] y 20 ml de trietilamina. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se lavó con agua (1 x 100 ml), ácido cítrico al 10% (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), bicarbonato de sodio al 5% (1 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución de etil acetato se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La solución de etil acetato se evaporó hasta sequedad. Después de secar, se obtuvieron 36 g del producto deseado (87,5%). Análisis elemental: $C_{22}H_{29}N_5O_3$; MW: 411,50. % C calculado: 64.21; H: 7.10; N: 17.02; O: 11.66; % C encontrado: 64.17; H: 7.15; N: 16.97; O: 11.71. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ : 1.12 (d, 6H), 1.52 (d, 9H), 2.37 (m, H), 3.05 (s, 3H), 4.30 (d, 2H), 4.78 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.85 (s, H), 8.02-8.20 (m, 2H), 9.01 (b, H).

Preparación of clorhidrato de sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida

Se disolvieron 35 g de Boc-sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amida en etanol (200 ml). Se burbujeó HCl gaseoso en la mezcla de reacción durante 20 min despacio. La mezcla se agitó durante 1 hora a RT. Se añadió éter (500 ml) a la mezcla. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter (3 x). Después de secar, se obtuvieron 27 g del producto deseado (91,2%), Análisis elemental: $C_{17}H_{22}N_5O$; MW: 347.84. % C calculado: 58.70; H: 6.37; Cl: 10.19; N: 20.13; O: 4.60; % C encontrado: 58.67; H: 6.41; Cl: 10.17; N: 20.11; O: 4.64.

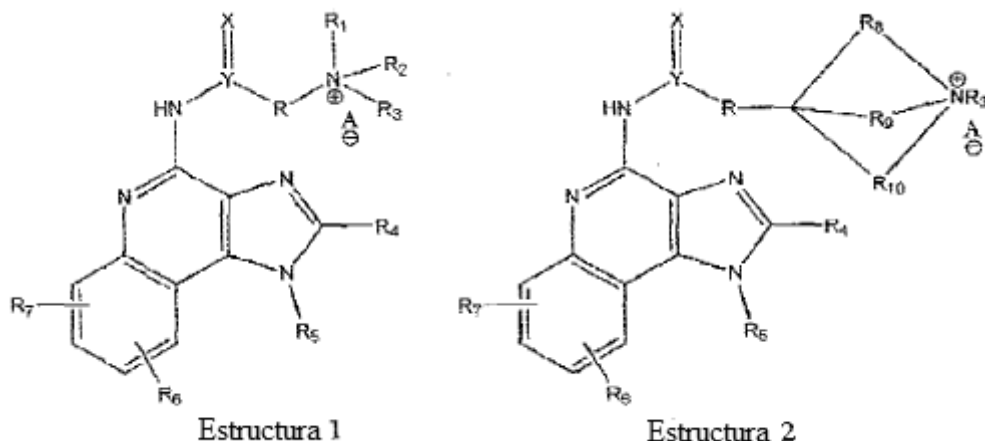
Modo para la invención

Preparación de Boc-Glicina 1-butil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida

- Se disolvieron 32,2 g (0,1 mol) de 1-butil-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amina en 300 ml de acetato de etilo. Se añadieron 33,3 g (0,1 mol) de anhídrido de N-t-butoxicarbonil-glicina [(Boc-Gly) 2O] y 20 ml de trietilamina a la mezcla de reacción. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se lavó con agua (1 x 100 ml), ácido cítrico al 10% (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), bicarbonato de sodio al 5% (1 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución de etil acetato se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La solución de etil acetato se evaporó a sequedad. Después de secar, se obtuvieron 37 g del producto deseado (93,1%). Análisis elemental: C₂₁H₂₇N₅O₃; MW: 397.47. % C calculado: 63.46; H: 6.85; N: 17.62; O: 12.08; % C encontrado: 63.42; H: 6.87; N: 17.60; O: 12.11. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): TM: 0.93 (t, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.45 (d, 9H), 1.68 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.85 (s, H), 8.02-8.17 (m, 2H), 8.62 (b, H), 9.02 (b, H).
- 5 Preparación de clorhidrato de 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida de glicina
- Se disolvieron 36 g de Boc-glicina 1-isobutil-1H-imidazo [4, 5-c] quinolin-4-amida en etanol (200 ml). Se burbujeó HCl gaseoso en la mezcla de reacción durante 20 min despacio. La mezcla se agitó durante 1 hora a RT. Se añadió éter (500 ml) a la mezcla. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter (3 x). Después de secar, se obtuvieron 28 g del producto deseado (92.6%). Análisis elemental: C₁₆H₂₀ClN₅O; MW: 333.82. % C calculado: 57.57; H: 6.04; Cl: 10.62; N: 20.98; O: 4.79; % C encontrado: 57.52; H: 6.08; Cl: 10.67; N: 20.95; O: 4.78.
- 15 Preparación de clorhidrato de N,N-dimetilglicina 1-butil-1H-imidazo[4,5-c] quinolin-4-amida
- Se disolvió clorhidrato de 1-butil-1H-imidazo [4,5 - c] quinolin- 4-amida de glicina (27 g) en 2N NaOH (50 ml). Se añadieron 50 ml de formaldehído al 40% y 50 ml de ácido acético a la mezcla de reacción. Se añadieron lentamente 30 g de NaBH a la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla se agita durante 30 min. Se añadieron otros 25 ml de formaldehído al 40% y 10 ml de ácido acético a la mezcla de reacción. Se añadieron lentamente 20 g de NaBH a la mezcla de reacción. La mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Se obtuvieron 20 g del producto deseado (68,8%). Análisis elemental: C₁₈H₂₄ClN₅O; MW: 361.87. % C calculado: 59.74; H: 6.68; Cl: 9.80; N: 19.35; O: 4.42; % C encontrado: 59.72; H: 6.72; Cl: 9.75; N: 19.37; O: 4.44.
- 20 Preparación de Boc-sarcosina 1-bencil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida
- Se disolvieron 18,9 g (0,1 mol) de N-t-butiloxycarbonil-N-metilglicina en 300 ml de diclorometano. Se añadieron 20,6 g de N, N'-Diciclohexilcarbodiimida a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadieron 32,2 g (0,1 mol) de 1-bencil-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amina y 20 ml de trietilamina a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a RT. El sólido se separó por filtración. La solución de diclorometano se lavó con agua (1 x 100 ml), ácido cítrico al 30% (1 x 100 ml), agua (1 x 100 ml), NaHCO al 5% (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se separó por filtración. La solución orgánica se evaporó hasta sequedad. Después de secar, se obtuvieron 33 g del producto deseado (74.1 %). Análisis elemental: C₂₅H₂₇N₅O₃; MW: 445.51. % C calculado: 67.40; H: 6.11; N: 15.72; O: 10.77; % C encontrado: 67.35; H: 6.14; N: 15.70; O: 10.81. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ: 1.52 (d, 9H), 3.02 (s, 3H), 4.68 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 5H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.85 (s, H), 8.02-8.20 (m, 2H), 8.91 (b, H).
- 30 Preparación de clorhidrato de sarcosina 1-bencil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida
- Se disolvieron 32 g de Boc-sarcosina 1-bencil-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-amida en etanol (200 ml). Se burbujeó HCl gaseoso en la mezcla de reacción durante 20 min despacio. La mezcla se agitó durante 1 hora en RT. Se añadió éter (500 ml) a la mezcla. El sólido se recogió por filtración y se lavó con éter (3 x). Después de secar, se obtuvieron 25 g del producto deseado (85.7%). Análisis elemental: C₂₀H₂₀ClN₅O; MW: 381.86. % C calculado: 62.91; H: 5.28; Cl: 9.28; N: 18.34; O: 4.19; % C encontrado: 62.87; H: 5.31; Cl: 9.30; N: 18.32; O: 4.20.
- 35 Capacidad de aplicación industrial
- Los profármacos de la fórmula general (1) 'Estructura 1' o fórmula (2) 'Estructura 2' son superiores a 1H-imidazo [4,5-c] quinolin-4-aminas y compuestos relacionados. Pueden usarse medicinalmente en el tratamiento cualquier 1H-imidazo [4, 5-c] quinolin-4-aminas y compuestos relacionados en condiciones tratables en seres humanos o animales. Pueden ser usados para el tratamiento de queratosis actínica, carcinoma basocelular, cánceres, SIDA, gripe aviar, verrugas genitales y perianales y otras enfermedades virales.
- 45

Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1 o Estructura 2,



en la que,

- 5 R representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_n-$, en el que $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_n-$, cualquier

CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, o $CR_{11}R_{12}$;

- 10 R_1 y R_2 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, alquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alquilo, que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alqueno que tienen hasta 15 átomos de carbono, perfluoroalquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alquilo haluro que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo, y partes de heteroarilo, o tomados juntos a $-(CH_2)_m-$, en el que $m = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, y cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$;

- 15 R_3 es seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alquilo, que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alqueno que tienen hasta 15 átomos de carbono, perfluoroalquilo que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alquilo haluro que tiene 1 a 15 átomos de carbono, alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo y partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, o $CR_{11}R_{12}$;

X representa O, NH, o S;

Y representa C, S=O, o P-OR₁₁;

- 20 R_4 es seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 10 átomos de carbono, aciloxialquilo en el que la parte de alcoxi es alcanilo de 2 a 5 átomos de carbono o benzoilo, y la parte de alquilo contiene 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, (fenilo)etil y fenilo, dicho bencilo, (fenilo)etil o sustituyente de fenilo que es sustituido opcionalmente en el anillo de benceno por 1 o 2 partes seleccionadas independientemente del grupo que consiste en alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi a 1 a 5 átomos de carbono y halógeno, con la condición de que si dicho anillo de benceno es sustituido por 2 de dichas partes, entonces dichas partes juntas contienen no más de 8 átomos de carbono;

- 25 R_5 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, bencilo, (fenilo)etil y fenilo, dicho bencilo, (fenilo)etil o sustituyente de fenilo que es sustituido opcionalmente en el anillo de benceno por 1 o 2 partes seleccionadas independientemente del grupo que consiste en alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y halógeno, con la condición de que si dicho anillo de benceno es sustituido por 2 de dichas partes, entonces dichas partes juntas contienen no más de 8 átomos de carbono;

- 30 R_6 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y halógeno;

R_7 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo of 1 to 5 átomos de carbono, y alcoxi of 1 to 5 átomos de carbono y halógeno;

- 35 R_8 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_n-$, en el que $a = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_n-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, o $CR_{11}R_{12}$;

R_9 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_b-$, en el que $b = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_b-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, o $CR_{11}R_{12}$;

R_{10} representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_c-$, en $c = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_c-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, o $CR_{11}R_{12}$;

5 R_{11} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenilo, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, o CR_1R_2 ;

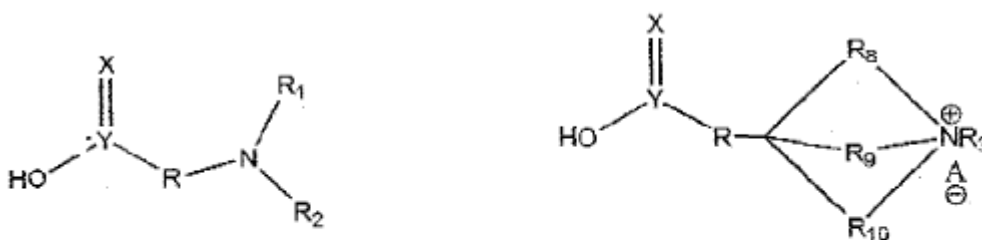
10 R_{12} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenilo, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, o CR_1R_2 ;

A- representa iones negativos;

y todos los grupos R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , , $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-$, o $-(CH_2)_c$ son cadenas ramificadas o rectas y pueden incluir átomos C, H, O, S, P, o N y pueden tener enlaces individuales, dobles y triples.

15 2. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en sarcosina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida.HA, N,N-dimetilglicina 1-isobutil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-butil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-bencil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-metil-1H-imidazo[4, 5-c] quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1, 2, 8-trimetil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-(2-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1, 8-dimetil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1, 2-dimetil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-ciclohexilmetil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-bencil-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amida.HA, sarcosina 1-n-hexil-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amida.HA, y sarcosina 1-n-hexil-2-metil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amida.HA, en el que, A- representa un ion negativo.

25 3. Procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 1 o Estructura 2 de acuerdo con la reivindicación 1 o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el compuesto se preparó a partir de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas o compuestos relacionados, por reacción con un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 3 que usan un reagente de acoplamiento seleccionado del grupo que consiste en N,N'-Diciclohexilcarbodiimida, N,N'-Diisopropilcarbodiimida, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, y benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato,



Estructura 3

30 en el que, R representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_n-$, en el que $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_n-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo;

35 R_1 y R_2 tomados solos son iguales o diferentes y son H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenilo o residuos de alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo o tomados juntos are $-(CH_2)_m-$, en el que $m = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, y cualquier CH puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, arilo o partes de heteroarilo;

X representa O, NH, o S;

Y representa C, S=O, o P-OR₁₁;

40 R_3 representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenilo o residuos de alquilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo;

R_8 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_a-$, en el que $a = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_a-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, CR_1R_2 , arilo o residuos de heteroarilo;

R_9 representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_b-$, en el que $b = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_b-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo;

- 5 R_{10} representa una cadena ramificada o recta, $-(CH_2)_c-$, en el que $c = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, en $-(CH_2)_c-$, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, $CR_{11}R_{12}$, arilo o residuos de heteroarilo;

R_{11} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenilo, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquínilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, CR_1R_2 , arilo o partes de heteroarilo;

- 10 R_{12} representa H, uno de cualquier alquilo, alquiloxi, alquenilo, perfluoroalquilo, alquilo haluro, o residuos de alquínilo que tienen hasta 15 átomos de carbono, arilo o partes de heteroarilo, en el que, cualquier CH_2 puede ser reemplazado con O, S, $CH=CH$, $C\equiv C$, CR_1R_2 , arilo o heteroarilo, partes;

A- representa un ion negativo;

- 15 y todos los grupos R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_b-$, o $-(CH_2)_c-$ son cadenas ramificadas o rectas y pueden incluir átomos de C, H, O, S, P, o N y pueden tener enlaces individuales, dobles y triples.

4. Un compuesto como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A representa Cl^- , Br^- , F^- , I^- , AcO^- o citrato.

- 20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, para uso en el tratamiento de una condición tratable de 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-aminas o compuestos relacionados- en humanos o animales, en el que la condición tratable de 1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-aminas o compuestos relacionados- es seleccionado del grupo que consiste en síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), gripe aviar, hidrofobia (infección de la rabia), verrugas, síndrome respiratorio agudo severo (SARS), eczema, hepatitis, psoriasis, esclerosis múltiple, trombocitemia esencial, enfermedades víricas, queratosis actínica, carcinoma basocelular, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer oral y cáncer; y el compuesto o la composición se administra oralmente o de manera transdérmica.

6. El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto o composición está en la forma de una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel, y se administra el compuesto o composición de manera transdérmica.

- 30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 como un ingrediente activo para uso en el tratamiento o la prevención del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en el que el compuesto o composición está en forma de una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel, en el que se emplea el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 a niveles terapéuticamente efectivos y el compuesto o composición se administra transdermicamente al tracto respiratorio superior y/o al área genital de un ser humano macho o hembra.

8. Un condón para uso en la prevención del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en el que el condón comprende

- 40 (1) materiales de condones mezclados con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, o

(2) un recubrimiento que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el compuesto o composición actúa como un ingrediente activo, se emplean niveles terapéuticamente eficaces de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, y el recubrimiento está en forma de una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel.

- 45 9. Sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 para uso en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la gripe aviar, la hidrofobia (infección de rabia), las verrugas, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), eczema, hepatitis, psoriasis, esclerosis múltiple, trombocitemia esencial, enfermedades víricas, queratosis actínica, carcinoma basocelular, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer oral y cáncer

50 10. Sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que los sistemas comprenden un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz que contiene una sustancia activa y una capa de respaldo impermeable.

11. Sistemas de aplicación terapéutica transdérmica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el sistema comprende un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable frente a la piel, en el que controla la velocidad de liberación, este sistema permite que los 1H-imidazo [4, 5-c] quinolin-4-aminas y compuestos relacionados alcancen constantemente niveles sanguíneos terapéuticos óptimos para aumentar la efectividad y reducir los efectos secundarios de las 1H-imidazo [4, 5-c] quinolin-4-aminas y compuestos relacionados.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 para su uso en el tratamiento del cáncer, en el que el compuesto o composición se combina adicionalmente con una segunda composición, la segunda composición es seleccionada del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios no esteroideos, profármacos de los mismos, dietilaminoetil 2-(pisobutilfenilo) propionato.AcOH, dietilaminoetil 1-(pehlorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindole 3 acetato.AcOH, dietilaminoetil (Z)-5-fluoro-2-metil-1-[(4-metilsulfinil) fenilometileno]- 1H-indeno-3-acetato.AcOH, dietilaminoetil 1-metil-5-(4 metilbenzoil) 1-H-pirrol-2-acetato. AcOH, dietilaminoetil 5-(4-Clorobemoil)-1,4-dimetil-1Hpirrol-2-acetato. AcOH, y dietilaminoetil 1,9-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano- [3,4-b] indole-1-acetato.AcOH.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 como ingrediente activo para su uso en el tratamiento del cáncer, en el que el compuesto o composición se administra oralmente o transdermicamente antes y/o después de la cirugía de retiro del tumor.

Fig. 1

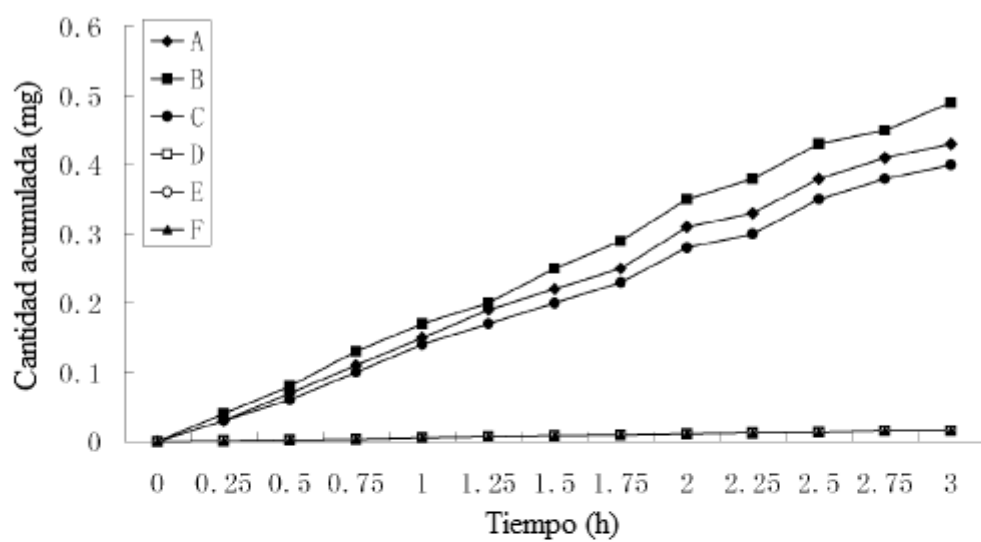
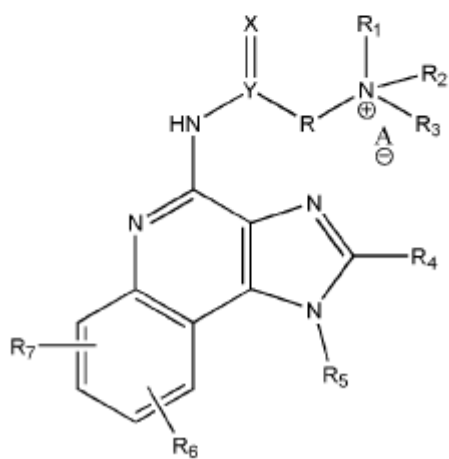
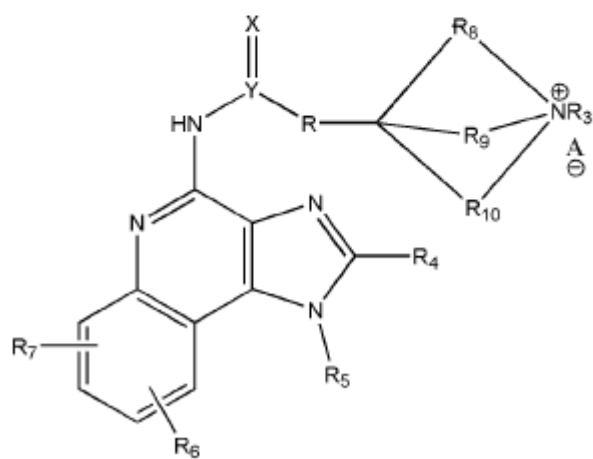


Figura 2



Estructura 1



Estructura 2