

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 101**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4188** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

**A61P 37/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2015 PCT/EP2015/058465**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15162075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2015 E 15716824 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3134402**

54 Título: **Compuestos de 4-amino-imidazoquinolina**

30 Prioridad:

**22.04.2014 EP 14165349**

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

**03.02.2021**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HOVES, SABINE;  
KUHN, BERND;  
RICKLIN, FABIENNE y  
ROEVER, STEPHAN**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 804 101 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

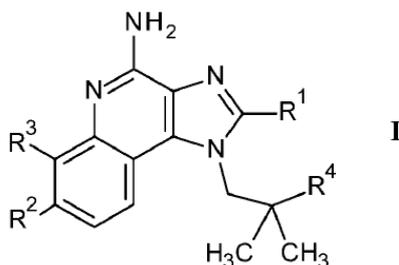
Compuestos de 4-amino-imidazoquinolina

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de 4-amino-imidazoquinolina novedosos que tienen actividad farmacéutica, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso potencial como medicamentos.

10

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula



15 en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> y X son como se describe a continuación, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos son agonistas de TLR. En particular, los compuestos son agonistas de TLR7 y/o TLR8 y más en particular, agonistas de ambos receptores TLR7 y TLR8. Por tanto, pueden ser útiles para el tratamiento y prevención del cáncer, enfermedades autoinmunitarias e infecciosas. Por ejemplo, pueden ser útiles en una vacuna frente a enfermedades tales como el cáncer, enfermedades autoinmunitarias o infecciosas.

Los receptores de tipo Toll (TLR) son una familia de receptores que abarcan la membrana que se expresan en las células del sistema inmunitario como células dendríticas, macrófagos, monocitos, linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK y mastocitos, pero también en las células endoteliales y epiteliales. (Kawai *et al.*, *Immunity*, 2011, 34, 637-650, Kawai *et al.*, *Nat. Immunol.*, 2010, 11, 373-384). Los TLR que reconocen componentes bacterianos y fúngicos se expresan en la superficie celular (es decir, TLR1, 2, 4, 5 y 6), mientras que otros que reconocen ácidos nucleicos víricos o microbianos como TLR3, 7, 8 y 9 se localizan en la membrana endolisosómica/fagosómica. (Hennessy *et al.* *Nat. Rev. Drug Discovery* 2010, 9, 293-307). La activación de TLR da lugar a la inducción y liberación de citocinas proinflamatorias, dependiendo la secuencia de activación y la respuesta específicas del TLR y el tipo de célula específicos. Ambos TLR7 y TLR8 se expresan en monocitos y macrófagos, con TLR7 también altamente expresado en células dendríticas plasmocitoides y TLR8 en células dendríticas mieloides y mastocitos. Ambos receptores se activan por ARNm y su activación estimula la producción de citocinas tales como IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  y moléculas coestimuladoras adicionales y receptores de quimiocinas. Dependiendo del tipo de célula, los interferones de tipo I, IFN $\alpha$  (de células dendríticas plasmocitoides) e IFN $\beta$ , también se producen por las células tras la activación con agonistas de TLR7/8 (Uematsu *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 15319-15323).

Se han identificado los agonistas de moléculas pequeñas para tanto el receptor TLR7 como TLR8, así como los análogos modificados para su uso como coadyuvantes o conjugados de vacunas en muchas patentes (es decir, documentos WO1992015582, US 2003187016, WO 2005076783, WO2007024612, WO2009111337, WO2010093436, WO2011017611, WO2011068233, WO2011139348, WO2012066336, WO2012167081, WO2013033345, WO2013067597, WO2013166110 y US2013202629). Se ha obtenido experiencia clínica usando exclusivamente agonistas de TLR7. Una serie de los primeros compuestos han demostrado propiedades antivíricas y anticancerígenas. Por ejemplo, el agonista de TLR7 imiquimod (ALDARA<sup>TM</sup>) se aprobó por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. como agente tópico para el tratamiento de condilomas acuminados, carcinoma basocelular superficial y queratosis actínica. Sin embargo, se ha abandonado la aplicación sistémica de los primeros agonistas de TLR7 como resiquimod debido a la cardiotoxicidad intolerable observada tras la estimulación de quimiocinas global a niveles terapéuticos (Holldack, *Drug Discovery Today*, 2013, 1-4). El conocimiento sobre los agonistas de TLR8 está menos avanzado y se limita principalmente a datos con los primeros agonistas de TLR7/8 mixtos como resiquimod y más recientemente a compuestos descritos por VentiRX Pharmaceuticals (es decir, documentos WO2010054215, WO2012045090). En la actualidad, todavía existe una necesidad de agonistas de TLR7 y TLR8 de moléculas pequeñas adicionales, específicamente aquellos con potencia mejorada.

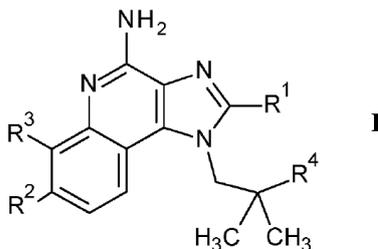
55 La presente invención está dirigida a derivados de 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina-2-metilpropan-2-iloxi con potencia celular mejorada con respecto a agonistas de TLR7 y/o TLR8 conocidos de este tipo para su uso en el

tratamiento del cáncer, preferentemente tumores sólidos y linfomas, y para otros usos que incluyen el tratamiento de determinadas dermatopatías o enfermedades cutáneas, tales como la dermatitis atópica, el tratamiento de enfermedades infecciosas, preferentemente enfermedades víricas, y para su uso como coadyuvantes en vacunas formuladas para su uso en el tratamiento del cáncer o desensibilizando los receptores por estimulación continua en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

Específicamente, la presente invención divulga derivados de 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina-2-metilpropan-2-iloxi que se derivatizan directamente en el alcohol terciario con un resto aminoetilo o glicina. Debido a la escasa reactividad del alcohol terciario, estos derivados obviamente habían eludido los primeros intentos en la síntesis. De forma sorprendente, estos nuevos compuestos poseen una alta potencia celular en TLR7 que es comparable o incluso mejor que el propio resiquimod, mientras que los análogos cercanos que se describieron inicialmente tales como 1-(2-(2-aminoetoxi)etil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (ejemplo 69 del documento US20030187016) no muestran la actividad requerida. Además y también de forma sorprendente, los derivados de 1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina-2-metilpropan-2-iloxi descritos son fuertes agonistas del receptor TLR8 con una potencia comparable o superior a los agonistas de TLR8 divulgados hasta ahora de otras clases químicas y muy mejorada con respecto al propio resiquimod. Por tanto, los compuestos de la presente invención satisfacen la necesidad de activar ambos receptores TLR7 y TLR8 con potencia mejorada.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de 4-amino-imidazoquinolina de fórmula



en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> o alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcocarbonil C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> y alcocarbonil C<sub>1-7</sub>-alqueno C<sub>2-7</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHR<sup>5</sup> y

-O-(CO)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sup>6</sup>,

en la que

m se selecciona de 2,

n se selecciona de 1,

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también se refiere a procedimientos para la fabricación de compuestos de fórmula I.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente y un vehículo y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de fórmula I como principios activos terapéuticos para el

tratamiento de enfermedades que pueden estar mediadas con agonistas de TLR, en particular agonistas de TLR7 y/o TLR8, más en particular, receptores TLR7 y TLR8. Por tanto, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad que se puede mediar con agonistas de TLR tales como, por ejemplo, cáncer y enfermedades autoinmunitarias o infecciosas.

5

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Además, las siguientes definiciones se exponen para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir la invención.

10

La nomenclatura usada en esta solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique de otro modo.

15

El término "compuesto(s) de esta invención" y "compuesto(s) de la presente invención" se refiere a compuestos de fórmula I y solvatos o sales de los mismos (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables).

20

El término "sustituyente" indica un átomo o un grupo de átomos que reemplazan un átomo de hidrógeno en la molécula original.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo flúor, cloro y bromo de interés particular. Más en particular, halógeno se refiere a flúor y cloro.

25

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, en particular de uno a dieciséis átomos de carbono, más en particular de uno a diez átomos de carbono. El término "alquilo C<sub>1-10</sub>" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a diez átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo. Más en particular, el término "alquilo" también abarca grupos alquilo inferior como se describe a continuación.

30

El término "alquilo inferior" o "alquilo C<sub>1-7</sub>", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con de 1 a 7 átomos de carbono, en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono y más en particular un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-7</sub> de cadena lineal y ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isómeros, los hexilos isómeros y los heptilos isómeros, en particular metilo y etilo.

35

El término "alqueno inferior" o "alqueno C<sub>2-7</sub>" significa un residuo hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que comprende un enlace olefínico y de 2 a 7, en particular de 3 a 6, más en particular de 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno inferior son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo, en particular etenilo.

40

El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C<sub>1-7</sub>" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado previamente dado. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, en particular metoxi.

45

El término "alcoxycarbonilo inferior" o "alcoxycarbonilo C<sub>1-7</sub>" se refiere al grupo -COOR, en el que R es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado previamente dado. Los grupos alcoxycarbonilo inferior de particular interés son metoxycarbonilo o etoxycarbonilo.

50

El término "alcoxycarbonilalquilo inferior" o "alcoxycarbonil C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>" se refiere a grupos alquilo inferior como se define anteriormente en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo alcoxycarbonilo inferior. Entre los grupos alcoxycarbonil-alquilo inferior interesantes particulares está -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

55

El término "alcoxycarbonilalqueno inferior" o "alcoxycarbonil C<sub>1-7</sub>-alqueno C<sub>2-7</sub>" se refiere a grupos alqueno inferior como se define anteriormente en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno inferior se reemplaza por un grupo alcoxycarbonilo inferior. Entre los grupos de alcoxycarbonil-alqueno inferior interesantes particulares está -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

60

El término "farmacéuticamente aceptable" indica un atributo de un material que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable y es aceptable para uso farmacéutico veterinario así como humano.

65

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales

farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen tanto sales de adición de ácido como de base. Las sales son por ejemplo sales de adición de ácido de compuestos de fórmula I con ácidos minerales fisiológicamente compatibles, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido succínico o ácido salicílico. Además, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, piperacina, N-etilpiperidina, piperidina y resinas de poliamina. El compuesto de fórmula I también se puede presentar en forma de iones dipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I de interés particular son las sales de sodio o sales con aminas terciarias.

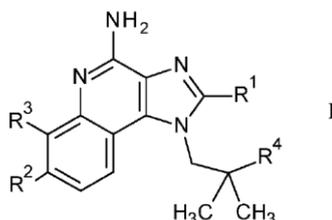
Los compuestos de fórmula I también pueden estar solvatados, por ejemplo, hidratados. La solvatación se puede efectuar en el transcurso del procedimiento de fabricación o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" también incluye solvatos fisiológicamente aceptables.

El término "agonista" indica un compuesto que potencia la actividad de otro compuesto o sitio receptor como se define por ejemplo, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics, de Goodman y Gilman, 7.<sup>a</sup> ed." en la página 35, Macmillan Publ. Company, Canadá, 1985. Un "agonista completo" efectúa una respuesta completa mientras que un "agonista parcial" efectúa una activación menor que completa incluso cuando ocupa la población de receptores total. Un "agonista inverso" produce un efecto opuesto al de un agonista, aunque se une al mismo sitio de unión al receptor.

El término "concentración eficaz máxima media" (CE<sub>50</sub>) indica la concentración plasmática de un compuesto particular requerida para obtener un 50 % del máximo de un efecto particular *in vivo*.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad que se está tratando, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del médico especialista o veterinario, y otros factores.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula



en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> o alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcoxycarbonil C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> y alcoxycarbonil C<sub>1-7</sub>-alqueno C<sub>2-7</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHR<sup>5</sup> y

-O-(CO)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sup>6</sup>,

5 en la que

m se selecciona de 2,

n se selecciona de 1,

10

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno

15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>. Más en particular, R<sup>1</sup> es etoxietilo.

20 En otro aspecto, la invención también se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R<sup>4</sup> es -O-(CO)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sup>6</sup> y en la que n es 1 o 2 y en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno.

En un aspecto particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

25 Los compuestos particulares de fórmula I de acuerdo con la invención son los siguientes:

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

30

2-aminoacetato de 1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo,

(E)-3-[4-amino-1-[2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]prop-2-enoato de etilo,

3-(4-amino-1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)propanoato de etilo,

35

3-(4-amino-1-(2-(2-aminoacetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)propanoato de etilo,

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

40

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-7-bromo-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular, la invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula I:

45 1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Más en particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I seleccionados del grupo que consiste en

50

2-aminoacetato de 1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo,

3-(4-amino-1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)propanoato de etilo,

55

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En particular, la invención se refiere a las siguientes sales de compuestos de fórmula I:

60 clorhidrato de 3-(4-amino-1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)propanoato de etilo,

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-7-bromo-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

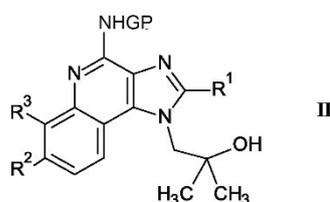
65

Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en la presente invención se pueden derivatizar en grupos

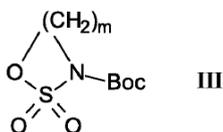
funcionales para proporcionar derivados que se pueden volver a convertir en el compuesto original *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que pueden producir los compuestos originales de fórmula general I *in vivo* también están dentro del alcance de la presente invención.

5 Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula I como se define anteriormente, procedimiento que comprende

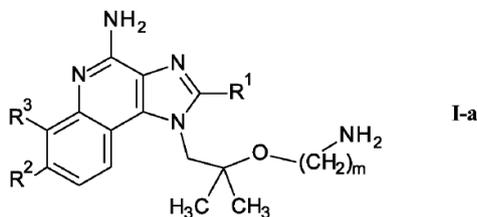
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



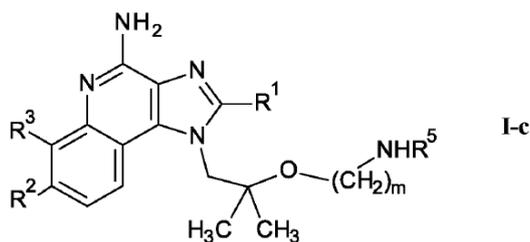
10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define en el presente documento anteriormente y GP es un grupo protector, con un compuesto de fórmula III



15 en la que m es como se define en el presente documento anteriormente, en condiciones básicas, y retirar los grupos protectores GP y Boc en condiciones ácidas para obtener un compuesto de fórmula I-a

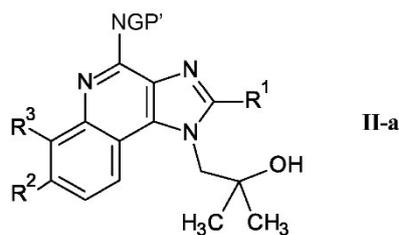


20 en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> y m son como se define en el presente documento anteriormente, y opcionalmente, acoplar además el compuesto de fórmula I-a con un alcohol o ácido de fórmula R<sup>5</sup>-OH o un aldehído de fórmula R<sup>5</sup>=O para obtener un compuesto de fórmula I-c



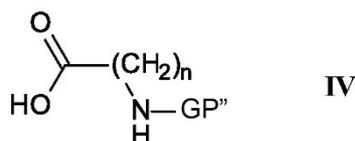
25 en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> son como se define en el presente documento anteriormente, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable, o

30 b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II-a



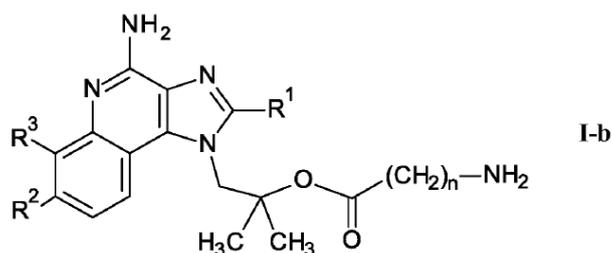
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define en el presente documento anteriormente y GP' es un grupo protector, con un ácido carboxílico de fórmula IV

5



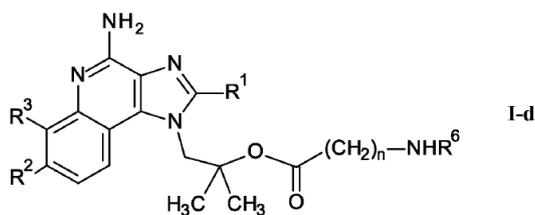
en la que n se define como en el presente documento anteriormente y GP'' es un grupo protector, en presencia de un agente de esterificación, y retirar los grupos protectores GP' y GP'' con un agente reductor suave para obtener un compuesto de fórmula I-b

10



en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> y n son como se define en el presente documento anteriormente, y opcionalmente, acoplar además el compuesto de fórmula I-a con un alcohol o ácido de fórmula R<sup>6</sup>-OH o un aldehído de fórmula R<sup>6</sup>=O para obtener un compuesto de fórmula I-d

15



en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, m y R<sup>6</sup> son como se define en el presente documento anteriormente, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

20

En particular, un grupo protector GP adecuado es un grupo protector de amino seleccionado de tritilo (TRT), o de doble protección usando un grupo protector de isoindolina-1,3-diona, bis-bencilo o bis-carboxibencilo (bis-Z).

25

"En condiciones básicas" significa la presencia de una base tal como hidruro de sodio o *tert*-butilato de potasio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), diclorometano o dioxano, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente.

"Retirar los grupos protectores GP y Boc en condiciones ácidas" significa tratar el compuesto protegido con ácidos en un disolvente adecuado, por ejemplo, se puede emplear ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como diclorometano (DCM).

30

Los grupos protectores GP' y GP'' adecuados son grupos protectores que forman un anillo cíclico con el átomo de nitrógeno del grupo amino. En particular, GP' o GP'' conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos

35

forman una isoindolina-1,3-diona o representan un grupo protector de bis-bencilo o bis-carboxibencilo.

Un agente de esterificación es un compuesto que facilita una reacción de esterificación. Un agente de esterificación particular es *N,N*-diisopropil-carbodiimida. La reacción se lleva a cabo, en particular, en un disolvente inerte, tal como DCM.

"Retirar los grupos protectores GP' y GP" con un agente reductor suave", en particular, significa tratar el compuesto protegido con hidracina/agua en un disolvente inerte, tal como THF.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula I como se define anteriormente obtenibles de acuerdo con un procedimiento como se define anteriormente.

La síntesis de los compuestos con la estructura general I se puede lograr, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas siguientes. A menos que se indique de otro modo, de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> y X son como se define anteriormente.

Se proporciona una vía de acceso a los materiales de partida de fórmula AG en el esquema 1, y la vía se ha ejemplificado en el documento WO 2013/033345 (Univ. de Minnesota).

Los compuestos **AB** se pueden obtener a partir de ortoésteres **AA** adecuadamente sustituidos por condensación con 2-amino-propanodinitrilo y 1-amino-2-metil-propan-2-ol en un disolvente inerte, como por ejemplo, THF en presencia de una base, como por ejemplo, trietilamina. Los ortoésteres **AA** sustituidos adecuados están disponibles comercialmente, se pueden sintetizar por un experto en la técnica o se han ejemplificado en la parte experimental.

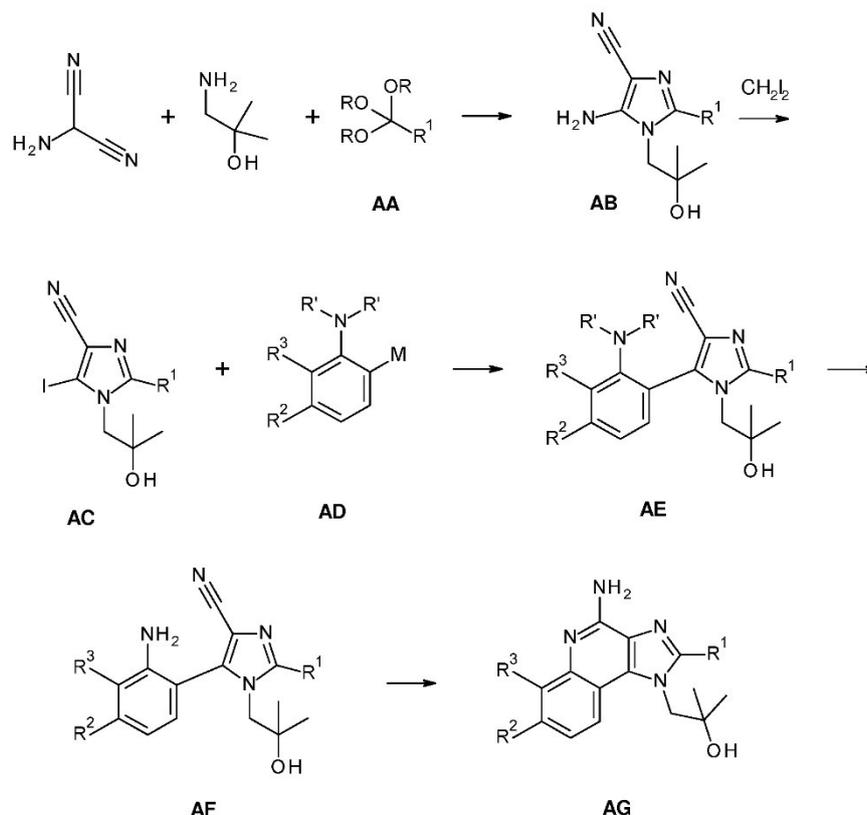
Los compuestos **AC** se pueden obtener a partir de los compuestos **AB** por diazotización/yodación como es conocido en la técnica; específicamente usando diyodometano como fuente de yoduro e isoamilnitrito como fuente de nitrito en un disolvente inerte como cloroformo a temperaturas de 0 °C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferentemente a una temperatura de 80 °C.

Los compuestos de fórmula **AC** se pueden acoplar con compuestos de fórmula **AD** donde M indica un grupo saliente de metal y R' indica un hidrógeno y/o un grupo protector adecuado, por procedimientos conocidos en la técnica, para dar compuestos de fórmula **AE**. Los grupos salientes de metale adecuados pueden ser ácidos borónicos, ésteres de boronato y trifluoroboratos, pero también grupos salientes a base de estaño o cinc. En particular, los ácidos borónicos o ésteres de boronato se pueden usar en acoplamientos de tipo Suzuki-Miyaura usando un catalizador de paladio, como Pd(OAc)<sub>2</sub> en presencia de trifenilfosfina, en un disolvente inerte, como DME, conjuntamente con una base adecuada, como carbonato de sodio. La temperatura de reacción puede variar de temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente, siendo la temperatura ambiente una opción adecuada en muchos casos.

Si los compuestos **AE** están protegidos en el grupo amino de anilina (un R' diferente de H), la desprotección para proporcionar compuestos de tipo **AF** se puede realizar por procedimientos conocidos en la técnica, siendo la escisión ácida del grupo protector usando TFA una opción preferente.

Los compuestos de tipo **AG** se pueden obtener a partir de compuestos **AF** por condensación térmica (cierre del anillo) en presencia de un catalizador ácido. Esto se puede lograr simplemente calentando los compuestos **AF** en un disolvente inerte, como dioxano, en presencia de un ácido, como HCl, durante un tiempo apropiado, por ejemplo, durante 2 horas a 90 °C.

Esquema 1



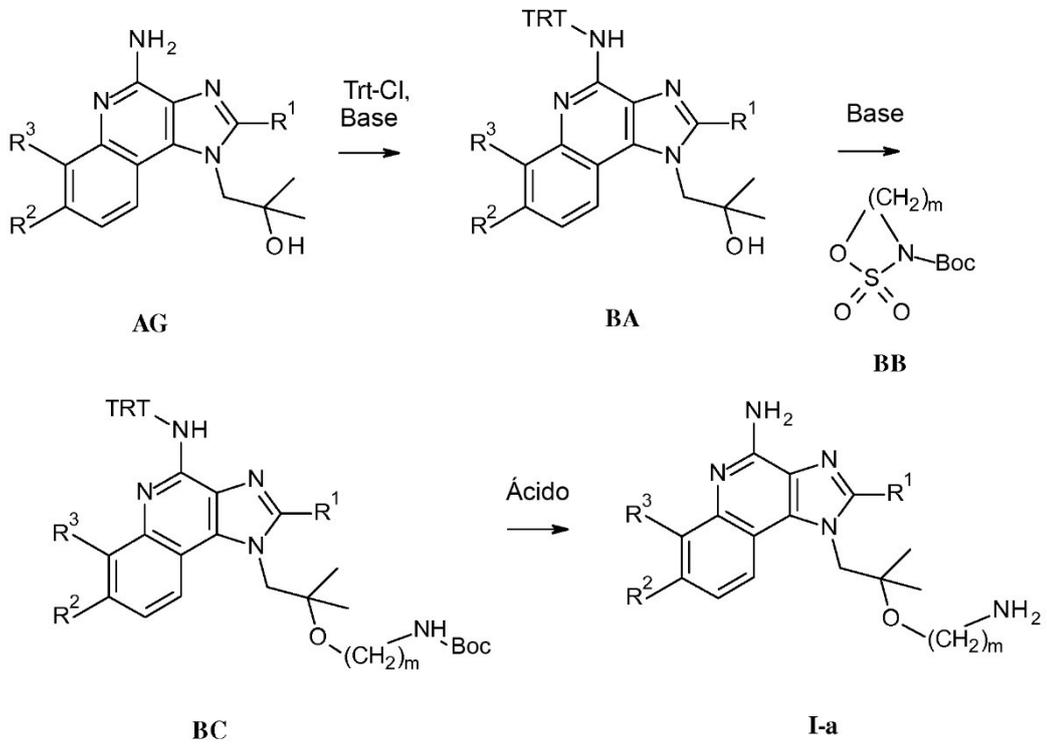
Después del procedimiento de acuerdo con el esquema 2, los compuestos **AG** se pueden usar como material de partida para la síntesis de compuestos I-a donde R<sup>4</sup> es -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>.

5 El compuesto **BA** se puede obtener a partir de **AG** por reacción con cloruro de tritilo en presencia de una base en un disolvente inerte a temperatura elevada con o sin irradiación de microondas. Una combinación adecuada de base-disolvente es, por ejemplo, trietilamina o DIEA y acetonitrilo, especialmente si la reacción se realiza a temperatura elevada en un reactor de microondas.

10 Los compuestos de fórmula general **BC** se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general **BA** por reacción con Boc-sulfamidato **BB** en un disolvente adecuado como DMF en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio o *tert*-butilato de potasio. La reacción se realiza de forma ventajosa a de 0 °C a temperatura ambiente.

15 Los compuestos de fórmula general I-a se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general **BC** por retirada de los grupos protectores por tratamiento con ácidos en un disolvente adecuado. Uno de dichos ácidos es TFA con o sin DCM adicional, usado a temperatura ambiente.

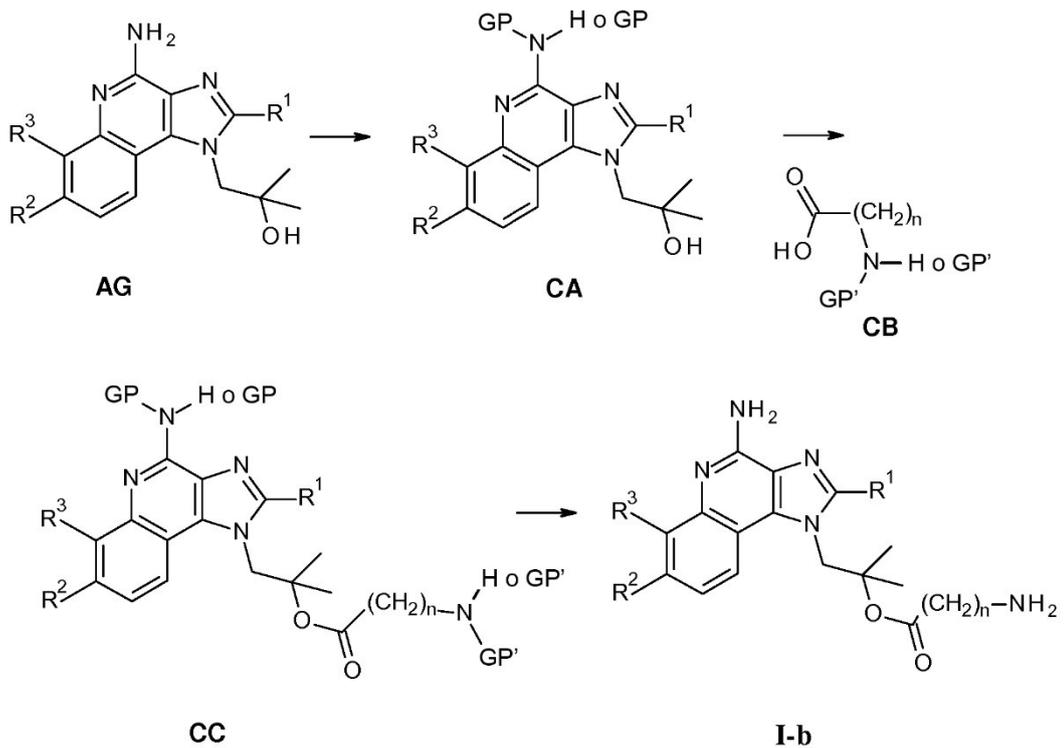
Esquema 2



Después del procedimiento de acuerdo con el esquema 3, el compuesto AG se puede usar como material de partida para la síntesis de compuestos I-b donde R<sup>4</sup> es -O-(CO)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>.

5

Esquema 3

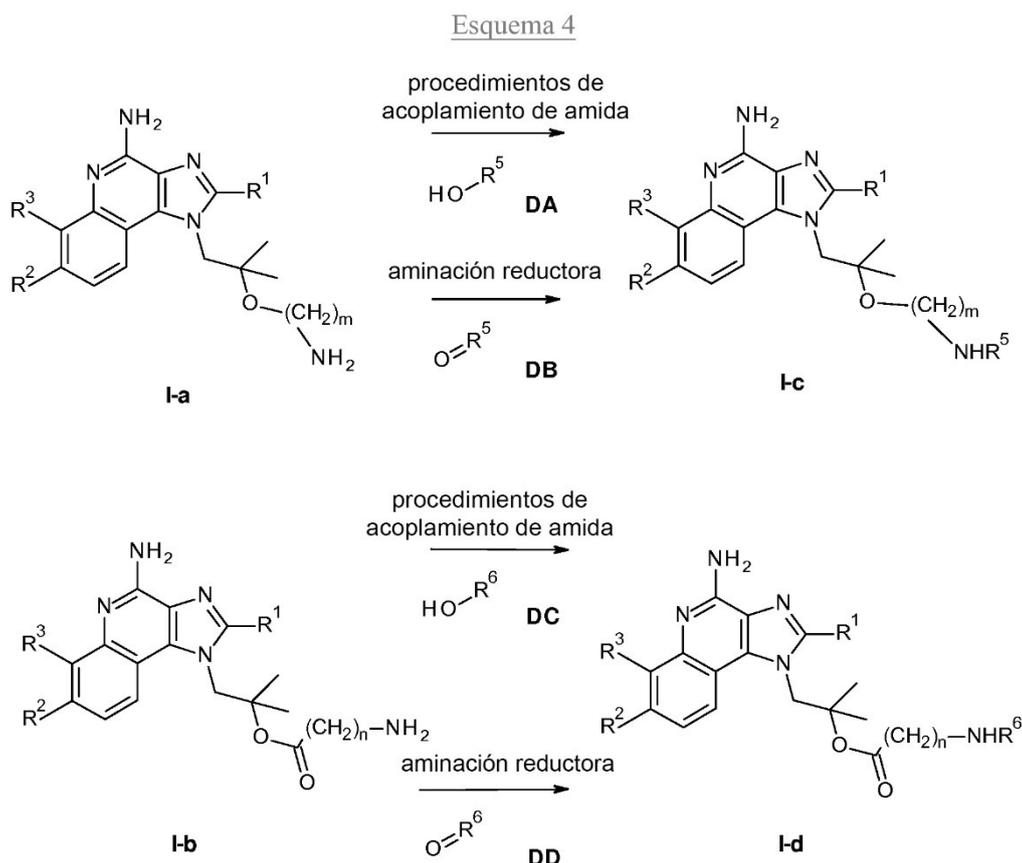


El compuesto **CA** se puede obtener a partir de **AG** por introducción de un grupo protector GP adecuado por procedimientos conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores pueden ser, por ejemplo, isoindolina-1,3-diona (ftalilo). Específicamente, el compuesto **CA** se puede hacer reaccionar con cloruro de ftaloilo en presencia de una base, como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, en un disolvente inerte, de alto punto de ebullición, tal como tolueno, a temperaturas elevadas para dar un compuesto de tipo **CA** con isoindolina-1,3-diona como grupo protector.

El compuesto **CC** se puede obtener a partir de los compuestos **CB** y **CA** por esterificación usando uno de los muchos procedimientos descritos en la técnica. De forma ventajosa, dicha esterificación se puede lograr combinando **CB** y **CA** en un disolvente inerte, como DCM, en presencia de *N,N*-diisopropil-carbodiimida a temperatura elevada. Los ácidos carboxílicos **CB** adecuados están disponibles comercialmente, se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica o se han ejemplificado en la parte experimental.

Los compuestos de fórmula general **I-b** se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general **CC** por retirada de los grupos protectores con procedimientos conocidos en la técnica. Específicamente, la isoindolina-1,3-diona se puede retirar por tratamiento con hidracina/agua en un disolvente inerte, como THF, a temperatura ambiente.

Después del procedimiento de acuerdo con el esquema 4, los compuestos **I-c** e **I-d** se pueden obtener a partir de **I-a** o **I-b** por procedimientos conocidos en la técnica, como, por ejemplo, acoplamiento de amida ( $R^5\text{-OH}$  o  $R^6\text{-OH}$  son ácidos) o aminaciones reductoras ( $R^5\text{=O}$  o  $R^6\text{=O}$  son aldehídos) como se explica con más detalle en la parte experimental.



Si uno de los materiales de partida, los compuestos de fórmula AA, AD, AG, DA, DB, DC o DD, contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de una o más etapas de reacción, se pueden introducir grupos protectores (GP) apropiados (como se describe, por ejemplo, en T.W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3.<sup>a</sup> edición) antes de la etapa crítica aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica. Dichos grupos protectores se pueden retirar en una fase posterior de la síntesis usando procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Si uno o más compuestos de fórmula AA, AD, AG, DA, DB, DC o DD contienen centros quirales, los compuestos de fórmula I se pueden obtener como mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que se pueden separar por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, HPLC (quiral) o cristalización. Se pueden separar los

compuestos racémicos, por ejemplo, en sus antípodas por medio de sales diastereómeras por cristalización o por separación de las antípodas por procedimientos cromatográficos específicos usando un adsorbente quirál o bien un eluyente quirál.

5 Como se describe en el presente documento anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención se pueden usar como medicamentos para el tratamiento de enfermedades que están mediadas por agonistas de TLR, en particular para el tratamiento de enfermedades que están mediadas por agonistas de TLR7 y/o TLR8, más en particular para el tratamiento de enfermedades que están mediadas por agonistas de TLR7 y TLR8.

10 Los compuestos definidos en la presente invención son agonistas de receptores TLR7 y/o TLR8 en ensayos celulares *in vitro*. Más en particular, los compuestos de la presente invención son agonistas de ambos receptores TLR7 y TLR8. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean agentes potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas que se pueden beneficiar de la activación del sistema inmunitario por medio de agonistas de TLR7 y/o TLR8, más en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas que se pueden beneficiar de la activación del sistema inmunitario por medio de ambos receptores TLR7 y TLR8. Por ejemplo, las siguientes enfermedades y afecciones se pueden tratar con compuestos de la presente invención.

20 Los compuestos de fórmula I de la presente invención son útiles en oncología, es decir, se pueden usar en el tratamiento de cánceres comunes que incluyen cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, tumores cutáneos y encefálicos y neoplasias malignas que afectan la médula ósea, tales como leucemias y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma hodgkiniano y linfoma no hodgkiniano; incluyendo la prevención y tratamiento del cáncer metastásico y las recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

25 Los compuestos de fórmula I de la presente invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Una "enfermedad autoinmunitaria" es una enfermedad o trastorno que surge de y se dirige contra los propios tejidos u órganos de un individuo o una cosegregación o manifestación del mismo o afección resultante del mismo. La "enfermedad autoinmunitaria" puede ser una enfermedad específica de un órgano (es decir, la respuesta inmunitaria se dirige específicamente contra un sistema o aparato tal como el sistema endocrino, el sistema hematopoyético, la piel, el aparato cardiorrespiratorio, el aparato digestivo y el sistema hepático, el aparato urinario, el tiroides, los oídos, el sistema neuromuscular, el sistema nervioso central) o una enfermedad sistémica que puede afectar múltiples sistemas o aparatos (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, polimiositis). En un aspecto particular, la enfermedad autoinmunitaria se asocia con la piel, tejido muscular y/o tejido conjuntivo.

30 Las enfermedades autoinmunitarias particulares incluyen trastornos reumatológicos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia, lupus tales como LES y nefritis lúpica, polimiositis/dermatomiositis, crioglobulinemia, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y artropatía psoriásica), trastornos gastrointestinales y hepáticos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), gastritis autoinmunitaria y anemia perniciosa, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y enfermedad celíaca), vasculitis (tal como, por ejemplo, vasculitis no asociada a ANCA y vasculitis asociada a ANCA, incluyendo vasculitis de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener y poliangeitis microscópica), trastornos neurológicos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple, síndrome de opsoclonía-mioclonía, miastenia grave, neuromielitis óptica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y polineuropatías autoinmunitarias), trastornos renales (tales como, por ejemplo, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture y enfermedad de Berger), trastornos dermatológicos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, psoriasis, urticaria, ronchas, pénfigo vulgar, pénfigoide ampolloso y lupus eritematoso cutáneo), trastornos hemáticos (tales como, por ejemplo, púrpura trombocitopénica, púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura postransfusional y anemia hemolítica autoinmunitaria), aterosclerosis, uveítis, enfermedades auditivas autoinmunitarias (tales como, por ejemplo, enfermedad del oído interno e hipoacusia), enfermedad de Behçet, síndrome de Raynaud, trasplante de órganos y trastornos endocrinos autoinmunitarios (tales como, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias relacionadas con diabetes tales como diabetes *mellitus* insulino dependiente (IDDM), enfermedad de Addison y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (por ejemplo, enfermedad de Graves y tiroiditis)), afecciones y respuestas alérgicas, alergias alimentarias, alergias a fármacos, alergias a insectos, trastornos alérgicos raros tales como mastocitosis, reacción alérgica, eccema incluyendo eczema alérgico o atópico, asma tal como asma bronquial y asma autoinmunitario, afecciones que implican infiltración de linfocitos T y respuestas inflamatorias crónicas:

60 Los compuestos de fórmula I de la presente invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Por tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades víricas, en particular para enfermedades provocadas por infección con virus seleccionados del grupo que consiste en papilomavirus, tales como papilomavirus humano (PVH) y los que provocan condilomas acuminados, verrugas comunes y verrugas plantares, virus del herpes simple, molusco contagioso, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus del dengue, virus de la viruela, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV), virus del zóster y la

varicela (VZV), rinovirus, enterovirus, adenovirus, coronavirus (por ejemplo, SARS), gripe, paperas y virus paragripal.

También pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades bacterianas, en particular para enfermedades provocadas por infección con bacterias seleccionadas del grupo que consiste en *Mycobacterium* tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium leprae*. Los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden ser útiles además en el tratamiento de otras enfermedades infecciosas, tales como clamidia, enfermedades fúngicas, en particular enfermedades fúngicas seleccionadas del grupo que consiste en candidosis, aspergilosis y meningitis criptocócica, y enfermedades parasitarias tales como *Pneumocystis carinii*, neumonía, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por *Trypanosome* y leishmaniosis.

Por tanto, la expresión "enfermedades que están mediadas por agonistas de TLR" significa enfermedades que se pueden tratar por la activación del sistema inmunitario con agonistas de TLR7 y/o TLR8 tales como cáncer y enfermedades infecciosas. En particular, la expresión "enfermedades que están mediadas por agonistas de TLR" significa cánceres o enfermedades autoinmunitarias o enfermedades infecciosas seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades víricas, enfermedades bacterianas, enfermedades fúngicas y enfermedades parasitarias.

En un aspecto particular, la expresión "que están mediadas por agonistas de TLR" se refiere al cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, melanoma, tumores cutáneos y encefálicos y neoplasias malignas que afectan la médula ósea, tales como leucemias y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma hodgkiniano y linfoma no hodgkiniano; incluyendo la prevención y tratamiento del cáncer metastásico y las recidivas tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se define anteriormente y un vehículo y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de enfermedades que están mediadas por agonistas de TLR.

Además, la invención se refiere a compuestos de fórmula I como se define anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento de enfermedades que están mediadas por agonistas de TLR. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I para su uso en el tratamiento de cánceres o enfermedades autoinmunitarias o enfermedades infecciosas seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades víricas, enfermedades bacterianas, enfermedades fúngicas y enfermedades parasitarias.

La invención se refiere además al uso de compuestos de fórmula I como se define anteriormente para el tratamiento de enfermedades que están mediadas por agonistas de TLR.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I como se define anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que están mediadas por agonistas de TLR. En particular, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I como se define anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento de cánceres o enfermedades autoinmunitarias o enfermedades infecciosas seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades víricas, enfermedades bacterianas, enfermedades fúngicas y enfermedades parasitarias.

En otro aspecto, los compuestos de fórmula I pueden estar en combinación con una o más modalidades de tratamiento adicionales en un régimen para el tratamiento del cáncer.

La politerapia engloba, además de la administración de un compuesto de la invención, el uso complementario de una o más modalidades que sean eficaces en el tratamiento del cáncer. Dichas modalidades incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterápicos, inmunoterápicos, agentes antiangiogénicos, citocinas, hormonas, anticuerpos, polinucleótidos, agentes terapéuticos fotodinámicos y de radiación. En un aspecto específico, se puede usar politerapia para prevenir la recidiva del cáncer, inhibir la metástasis o inhibir el crecimiento y/o diseminación del cáncer o metástasis. Como se usa en el presente documento, "en combinación con" significa que el compuesto de fórmula I se administra como parte de un régimen de tratamiento que comprende una o más modalidades de tratamiento adicionales como se menciona anteriormente. Por tanto, la invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer, procedimiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de fórmula I en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos a un ser humano o animal.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar solos o en combinación con una o más modalidades de tratamiento adicionales en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

La politerapia engloba, además de la administración de un compuesto de la invención, el uso complementario de una o más modalidades que ayudan en la prevención o tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Dichas

modalidades incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterápicos, inmunoterápicos, agentes antiangiogénicos, citocinas, hormonas, anticuerpos, polinucleótidos, agentes terapéuticos fotodinámicos y de radiación. Como se usa en el presente documento, "en combinación con" significa que el compuesto de fórmula I se administra como parte de un régimen de tratamiento que comprende una o más modalidades de tratamiento adicionales como se menciona anteriormente. Por tanto, la invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, procedimiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de fórmula I en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos a un ser humano o animal.

En otro aspecto, los compuestos de fórmula I se pueden usar solos o en combinación con una o más modalidades de tratamiento adicionales en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

La politerapia engloba, además de la administración de un compuesto de la invención, el uso complementario de una o más modalidades que ayudan en la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas. Dichas modalidades incluyen, pero no se limitan a, agentes antivíricos, antibióticos y agentes antifúngicos. Como se usa en el presente documento, "en combinación con" significa que el compuesto de fórmula I se administra como parte de un régimen de tratamiento que comprende una o más modalidades de tratamiento adicionales como se menciona anteriormente. Por tanto, la invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de enfermedades infecciosas, procedimiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de fórmula I en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos a un ser humano o animal.

#### PRUEBA FARMACOLÓGICA

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula I:

Para someter a prueba la actividad de TLR8 y TLR7, se usaron células de TLR8 o TLR7 humano HEK-Blue, respectivamente, (Invivogen, San Diego, CA, EE. UU.) transfectadas con una construcción de indicador SEAP (fosfatasa alcalina embrionaria secretada), en las que se regula la expresión del indicador por el promotor NF- $\kappa$ B tras la estimulación durante 24 h. La actividad del indicador se determinó usando el kit Quanti Blue (Invivogen, San Diego, Ca, EE. UU.) a una longitud de onda de 640 nm.

Se determinaron los valores de CE<sub>50</sub> usando el análisis Activity Base (ID Business Solution, Limited).

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I tienen una actividad (valor de CE<sub>50</sub>) en el ensayo anterior para TLR8 humano en el intervalo de 0,01 nM a 11  $\mu$ M, más en particular, de 0,01 nM a 3  $\mu$ M y en el ensayo anterior para TLR7 humano en el intervalo de 0,01 nM a 1  $\mu$ M, en particular, de 0,01 nM a 0,3  $\mu$ M y más en particular, de 0,01 nM a 0,1  $\mu$ M.

Por ejemplo, los siguientes compuestos mostraron los siguientes valores de CE<sub>50</sub> en el ensayo descrito anteriormente:

Ejemplo	CE <sub>50</sub> de TLR8 humano [ $\mu$ M]	CE <sub>50</sub> de TLR7 humano [ $\mu$ M]
resiquimod	9,6	0,76
1	0,58	0,06
2	0,08	0,05
3	35	0,223
4	n.d.	0,027
5	10,5	0,9
6	2,9	0,195
7	1,08	0,139
8	0,256	0,134
9	0,054	0,055
10	2,7	0,152
11	2,9	0,13
1-(2-(2-aminoetoxi)etil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, n.º reg. CAS 557787-49-2 (ejemplo 69 en el documento US 20030187016)	49	>100

## COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para administración entérica, parenteral o tópica. Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar por administración sistémica (por ejemplo, parenteral) o local (por ejemplo, inyección tópica o intralesional). En algunos casos, la formulación farmacéutica se administra por vía tópica, parenteral, oral, vaginal, intrauterina, intranasal o por inhalación. Como se describe en el presente documento, determinados tejidos pueden ser dianas preferentes para el agonista de TLR. Por tanto, la administración del agonista de TLR a ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, sangre, así como tejido expuesto a virus, son sitios de administración preferentes.

En un aspecto, la formulación farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables se administra por vía parenteral. Las vías de administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, inyección transdérmica, transmucosa, nasofaríngea, pulmonar y directa. La administración parenteral por inyección puede ser por cualquier vía de inyección parenteral, incluyendo, pero sin limitarse a, vías intravenosa (i.v.), incluyendo intravenosa rápida e infusión (por ejemplo, rápida o lenta), intraperitoneal (i.p.), intramuscular (i.m.), subcutánea (s.c.) e intradérmica (i.d.). La administración transdérmica y transmucosa se puede lograr, por ejemplo, por inclusión de un vehículo (por ejemplo, dimetilsulfóxido, DMSO), por aplicación de impulsos eléctricos (por ejemplo, iontoforesis) o una combinación de los mismos. Están disponibles una variedad de dispositivos para la administración transdérmica que se pueden usar. Las formulaciones de los compuestos de fórmula I adecuadas para administración parenteral se formulan en general en agua USP o agua para inyectables y pueden comprender además tampones de pH, sales agentes voluminizadores, conservantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

La administración transdérmica se logra por aplicación de una crema, enjuague o gel que pueda permitir que el agonista de TLR penetre en la piel y entre en el torrente sanguíneo. Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen, pero no se limitan a, suspensiones, aceites, cremas y pomadas farmacéuticamente aceptables aplicados directamente en la piel o incorporados en un vehículo protector tal como un dispositivo transdérmico (denominado "parche"). Se pueden encontrar ejemplos de cremas o pomadas adecuadas, por ejemplo, en el Physician's Desk Reference. La transmisión transdérmica también se puede lograr por iontoforesis, por ejemplo usando parches disponibles comercialmente que administran su producto continuamente a través de la piel intacta durante períodos de varios días o más. El uso de este procedimiento permite la transmisión controlada de composiciones farmacéuticas en concentraciones relativamente grandes, permite la infusión de fármacos en combinación y permite el uso contemporáneo de un promotor de absorción. La administración por medio de las vías transdérmica y transmucosa puede ser continua o pulsátil.

La administración pulmonar se logra por inhalación, e incluye vías de administración tales como vías intranasal, transbronquial y transalveolar. Se proporcionan formulaciones de compuestos de fórmula I adecuadas para administración por inhalación incluyendo, pero sin limitarse a, suspensiones líquidas para formar aerosoles así como formas en polvo para sistemas de administración por inhalación de polvo seco. Los dispositivos adecuados para administración por inhalación incluyen, pero no se limitan a, atomizadores, vaporizadores, nebulizadores y dispositivos de administración por inhalación de polvo seco. Otros procedimientos de administración a la mucosa respiratoria incluyen la administración de formulaciones líquidas, tales como por gotas nasales. La administración por inhalación se logra preferentemente en dosis discretas (por ejemplo, por medio de un inhalador dosificador), aunque se puede lograr una administración similar a una infusión a través del uso de un nebulizador.

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina blanda y dura.

La producción de las preparaciones farmacéuticas se puede efectuar de manera que sea consabido para cualquier experto en la técnica llevando los compuestos descritos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica conjuntamente con materiales de vehículo sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, inertes, no tóxicos, adecuados y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales de vehículo adecuados no son solo materiales de vehículo inorgánicos, sino también materiales de vehículo orgánicos. Por tanto, se pueden usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, como materiales de vehículo para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales de vehículo adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles líquidos y semisólidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, puede no requerirse ningún vehículo en el caso de cápsulas de gelatina blanda). Los materiales de vehículo adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido. Los materiales de vehículo adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales de vehículo adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles líquidos o semilíquidos. Los materiales de

vehículo adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos sintéticos y semisintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

5 Los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes de mejora de consistencia, agentes de mejora de sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, solubilizantes, colorantes y agentes de enmascaramiento y antioxidantes habituales se tienen en cuenta como coadyuvantes farmacéuticos.

10 La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de límites amplios dependiendo de la enfermedad que se va a controlar, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración, y por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos, se tiene en cuenta una dosificación diaria de aproximadamente 1 a 1000 mg, en especial de aproximadamente 1 a 300 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el perfil farmacocinético preciso, el compuesto se podría administrar con una o varias unidades de dosificación diaria, por ejemplo, en de 1 a 3 unidades de dosificación.

15 Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma práctica aproximadamente 1-500 mg, preferentemente 1-100 mg, de un compuesto de fórmula I.

20 Los siguientes ejemplos C1 a C3 ilustran composiciones típicas de la presente invención, pero sirven simplemente como representativos de las mismas.

**Ejemplo C1**

25 Se pueden fabricar comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes de manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
<b>Núcleo:</b>		
Compuesto de fórmula I	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
<b>Recubrimiento con película:</b>		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

30 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Se lacan los núcleos con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento de película mencionado anteriormente.

**Ejemplo C2**

35 Se pueden fabricar cápsulas que contienen los siguientes ingredientes de manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula I	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes y se mezclan y rellenan en cápsulas de tamaño 2.

### Ejemplo C3

5 Las soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula I	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

10 Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). Se ajusta el pH a 5,0 por ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se rellena en viales usando un excedente apropiado y se esteriliza.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con más detalle.

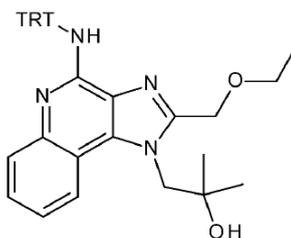
### Ejemplos

15

#### Ejemplo 1

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

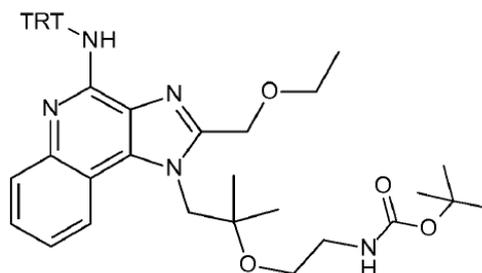
20 a) 1-(2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol



25 Se combinó 4-amino-2-(etoximetil)- $\alpha,\alpha$ -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-1-etanol (CAN 144875-48-9, 1,6 g, 5,09 mmol) con acetonitrilo (60 ml) para dar una suspensión blanca. A continuación, se añadieron trietilamina (1,77 ml, 12,7 mmol) y cloruro de tritilo (1,7 g, 6,11 mmol) en argón con agitación. Se irradió la mezcla de reacción en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 minutos. Tras agitar la mezcla, el producto precipitó y se aisló por filtración a 0 °C, se lavó con acetonitrilo frío y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,37 g, 83 %) como un sólido blanco; EM (ESI): 557,5 (MH<sup>+</sup>).

30

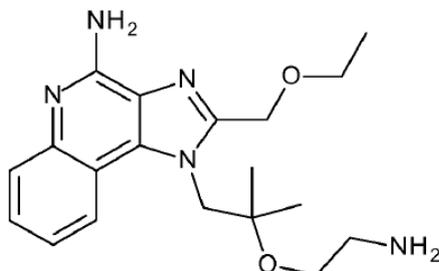
b) 2-(1-(2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo)etilcarbamato de *tert*-butilo



35 Se combinó la dispersión de hidruro de sodio en aceite al 60 % (173 mg, 4,32 mmol) con DMF (15 ml) para dar una suspensión incolora. Se enfrió la mezcla a 0 °C con agitación, y a esta temperatura se añadió gota a gota una solución de 1-(2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol (1,85 g, 3,32 mmol) en DMF (15 ml) durante un período de 10 min. Después, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 0 °C y durante 40 30 minutos a temperatura ambiente para dar una solución amarilla. A esta solución se le añadió a 0 °C éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 2,2-dióxido-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxílico (CAN 459817-82-4, 964 mg, 4,32 mmol). Se dejó elevar la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. Se vertió la mezcla en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas con agua/salmuera (2:1), se

combinaron, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (1,47 g, 63 %) como una espuma blanca; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 98,7 %, 700,3850 (MH<sup>+</sup>).

5 c) 1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

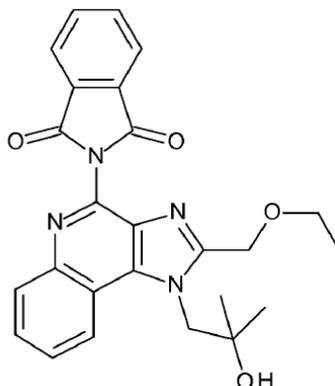


10 Se combinó 2-(1-(2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,45 g, 2,07 mmol) con diclorometano (DCM, 12 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (6,0 ml, 77,9 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió solución de hidróxido de sodio 2 N (40 ml), y se extrajo la solución básica con diclorometano. Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 a 10 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (0,62 g, 83 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 97,5 %, 358,2238 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 2

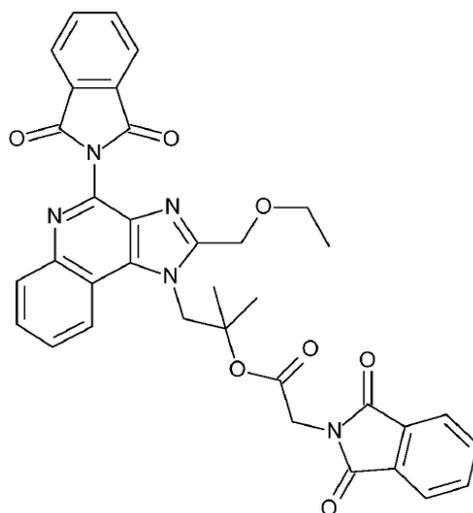
20 2-aminoacetato de 1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo

a) 2-(2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-il)isoindolina-1,3-diona



25 Se combinó 4-amino-2-(etoximetil)- $\alpha,\alpha$ -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-1-etanol (CAN 144875-48-9, 3,0 g, 9,54 mmol) con tolueno (21,0 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadieron 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (3,21 g, 28,6 mmol) y cloruro de ftaloilo (1,65 ml, 11,5 mmol) con agitación y se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 4 horas. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 N. Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Tras agitar el residuo con acetato de etilo (50 ml), el producto precipitó, se filtró y se secó a vacío (1,9 g). Se concentraron las aguas madres y se proporcionó, después de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano), otro lote de producto (0,59 g). En total, se aislaron 2,49 g (59 %) del compuesto del título como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 96 %, 445,2 (MH<sup>+</sup>).

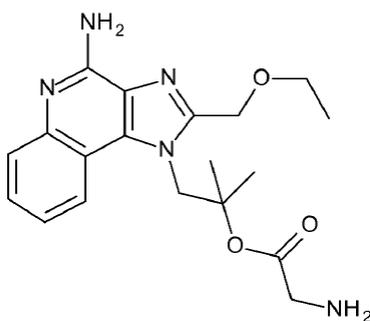
35 b) 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 1-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo



Se combinaron 2-(2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-il)isoindolina-1,3-diona (1600 mg, 3,6 mmol), ácido 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-acético (CAN 4702-13-0, 2,22 g, 10,8 mmol) y 4-(1-pirrolidinil)-piridina (800 mg, 5,4 mmol) con DCM (36 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadieron *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (1,68 ml, 10,8 mmol) y tamices moleculares. Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C y se agitó durante 2 horas y, después de enfriar, se filtró. Se diluyó el filtrado con DCM (150 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y agua. Se extrajeron las fases acuosas con DCM, se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío.

Se retiró diisopropilurea después de la trituración con DCM/metanol por filtración, se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar un sólido amarillo claro. La cristalización con DMSO proporcionó una primera tanda de producto (1,95 g), y las aguas madres después de la concentración y HPLC preparativa otros 0,13 g de producto. En total, se aislaron 2,08 g (91 %) del compuesto del título como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 95,9 %, 632,2157 (MH<sup>+</sup>).

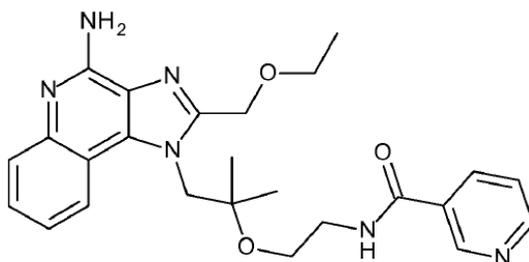
c) 2-aminoacetato de 1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo



Se combinó 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 1-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo (300 mg, 475 μmol) con THF (5 ml) para dar una suspensión blanca. A esta suspensión se le añadió hidracina en agua (1000 μl, 11,2 mmol) y se agitó la solución durante 0,75 horas a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C, se añadieron ácido clorhídrico 1 N (30 ml) y DCM (50 ml). Se retiró el precipitado blanco a (ftalilhidracida) por filtración y se desechó la fase orgánica. Se liofilizó la fase acuosa y se unió el residuo con acetonitrilo (20 ml) y DIEA (pH 10). Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo por HPLC preparativa (Gemini NX 3u 50x4,6 mm; acetonitrilo/agua/Et<sub>3</sub>N) para dar el compuesto del título (111 mg, 63 %) como un sólido amorfo blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 99 %, 372,4 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 3

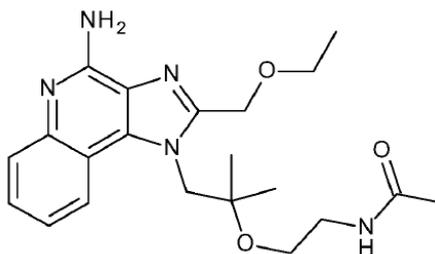
*N*-(2-(1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-iloxiletil)nicotinamida



5 Se combinó ácido nicotínico (11,4 mg, 92,3  $\mu\text{mol}$ ) con DMF (1,0 ml) para dar una solución incolora. A esta solución se le añadió TBTU (29,6 mg, 92,3  $\mu\text{mol}$ ) y DIEA (54,2 mg, 71,8  $\mu\text{l}$ ). Finalmente, se añadió 1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (30 mg, 83,9  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se retiraron los volátiles a alto vacío a 40 °C. Se disolvió el residuo en una mezcla de acetato de etilo (5 ml) y metanol (0,5 ml). Se añadió solución de hidróxido de sodio 1 N (1,5 ml) y después de unos minutos de agitación se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice- $\text{NH}_2$ , de 0 % a 10 % de metanol en DCM) para dar el producto del título (33 mg, 85 %) como una espuma blanca; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 88 %, 463,2459 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 4

15 N-(2-(1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-iloxi)etil)acetamida



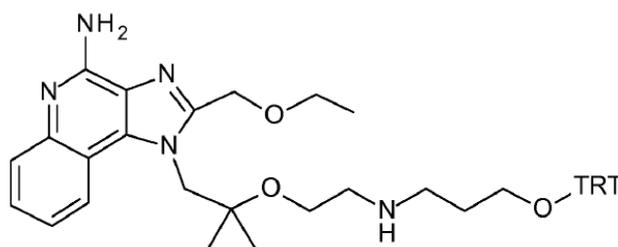
20 Se combinó 1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (32 mg, 89,5  $\mu\text{mol}$ ) con DCM (1,0 ml) para dar una solución incolora. A esta solución se le añadió trietilamina (25,0  $\mu\text{l}$ , 179  $\mu\text{mol}$ ) y cloruro de acetilo (7,00  $\mu\text{l}$ , 98,5  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó la mezcla de reacción 18 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla a vacío, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice- $\text{NH}_2$ , de 0 % a 10 % de metanol en DCM) para dar el compuesto del título (19 mg, 53 %) como una espuma blanca; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 97 %, 400,2348 ( $\text{MH}^+$ ).

25

#### Ejemplo 5

3-(2-(1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-iloxi)etilamino)propan-1-ol

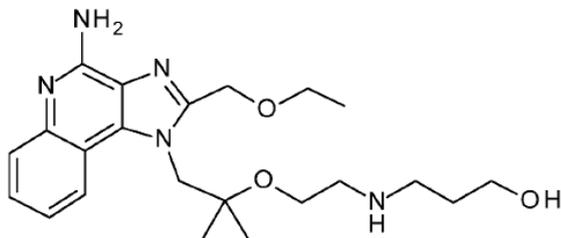
30 a) 2-(etoximetil)-1-[2-metil-2-[2-(3-tritiloxipropilamino)etoxi]propil]-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



35 Se combinaron 1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (50 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ) y 3-(trifenilmetoxi)-propanal (CAN 67057-68-5; 44,3 mg, 140  $\mu\text{mol}$ ) con etanol (500  $\mu\text{l}$ ) para dar una suspensión amarillo claro. Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió borohidruro de sodio (5,82 mg, 154  $\mu\text{mol}$ ) y continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agitó la mezcla con agua (2 ml) y acetato de etilo (5 ml), se secó por paso a través de un cartucho ChemElut® y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice- $\text{NH}_2$ , de 0 % a 100 % de acetato de etilo en

heptano) seguido de otra cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 a 10 % de metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (10 mg, 11 %) como una goma amarillenta; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 89 %, 658,5 (MH<sup>+</sup>).

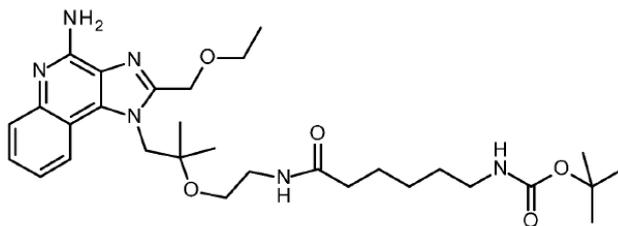
- 5 b) 3-(2-(1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-iloxi)etilamino)propan-1-ol



- 10 Se combinó 2-(etoximetil)-1-[2-metil-2-[2-(3-tritiloxipropilamino)etoxi]propil]-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (10 mg, 15,2 μmol) con DCM (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (100 μl, 1,3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-NH<sub>2</sub>, de 0 % a 30 % de metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,3 mg, 36 %) como una goma incolora; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 95,6 %, 416,2661 (MH<sup>+</sup>).

15 Ejemplo 6

6-(2-(1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-iloxi)etilamino)-6-oxohexilcarbamato de *terc*-butilo

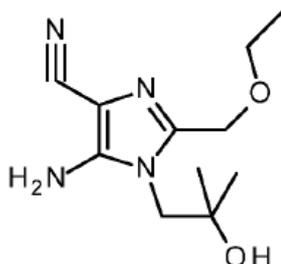


- 20 Se combinó ácido 6-(*terc*-butoxicarbonilamino)hexanoico (197 mg, 850 μmol) con DMF (10,9 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU, 300 mg, 936 μmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA, 728 μl, 4,25 mmol) con agitación en una atmósfera inerte. A continuación, se añadió 1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (ejemplo 1c, 304 mg, 850 μmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a vacío, se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se agitó durante 1 min con solución fría de hidróxido de sodio (1 N) y se secó pasando a través de ChemElut® (10 g). Se concentró la fase orgánica a vacío nuevamente y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 10 % en diclorometano) para dar el compuesto del título (0,135 g, 23 %) como un aceite marrón claro; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 83 %, 571,5 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 7

3-(4-amino-1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)acrilato de (E)-etilo

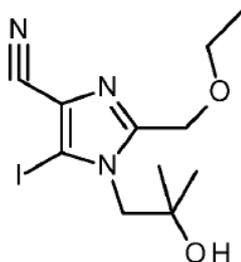
- 35 a) 5-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



- 40 Se añadió trietilamina (5,28 ml, 37,9 mmol) con agitación a una suspensión de 4-metilbencenosulfonato de 2-

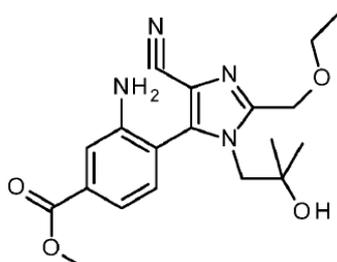
aminomalononitrilo (8 g, 31,6 mmol) en THF (120 ml) para dar una solución marrón claro. Se añadió 1,1,1,2-tetraetoxietano (7,82 g, 37,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción en argón a temperatura de reflujo. Después de 4 h, se añadió una cantidad adicional de 2,3 g de 1,1,1,2-tetraetoxietano y se calentó la mezcla durante otras 2 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (5,28 ml, 37,9 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (3,63 ml, 37,9 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío, y se repartió el residuo entre acetato de etilo (200 ml, 2x150 ml) y solución de bicarbonato de sodio (2 M, 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título después de una etapa de cristalización con heptano (4,47 g, 59 %) como un sólido cristalino blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 100 %, 239,1514 (MH<sup>+</sup>).

b) 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-yodo-1H-imidazol-4-carbonitrilo



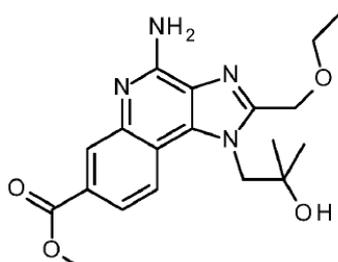
Se añadió diyodometano (14,5 ml, 180 mmol) en argón con agitación a una suspensión de 5-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (4,36 g, 18,3 mmol) en cloroformo (170 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C, se añadió una solución de nitrito de isoamilo (9,86 ml, 73,2 mmol) en cloroformo (30 ml) con una bomba de jeringa durante un período de 40 min y se agitó la mezcla durante otros 30 min a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 20 % a 50 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (3,66 g, 57 %) como un aceite marrón; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 90 %, 350,0374 (MH<sup>+</sup>).

c) 3-amino-4-[5-ciano-2-(etoximetil)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4-il]benzoato de metilo



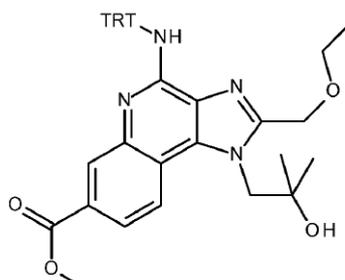
En una atmósfera inerte se combinó 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-yodo-1H-imidazol-4-carbonitrilo (3,66 g, 10,5 mmol) con dimetoxietano (43 ml) para dar una solución marrón claro. A esta solución se le añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (118 mg, 524 μmol), trifenilfosfina (275 mg, 1,05 mmol) y 3-amino-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (4,36 g, 15,7 mmol) con agitación. Finalmente se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 15,7 ml, 31,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se repartió la mezcla entre acetato de etilo (70 ml, 2x50 ml) y agua (70 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (2,79 g, 71 %) como espuma marrón claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

d) 4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-7-carboxilato de metilo



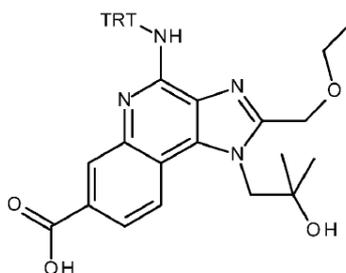
5 Se combinó 3-amino-4-(4-ciano-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-5-il)benzoato de metilo (2,79 g, 7,49 mmol) con una solución de HCl en dioxano (4 M, 56,2 ml, 225 mmol) para dar una solución naranja. Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C en argón con agitación. Después de 1 h a 90 °C, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para obtener un sólido beige. Se disolvió el sólido en acetato de etilo (500 ml), se lavó con una mezcla de agua (100 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (250 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x250 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para obtener un sólido amarillo (3,05 g). Se recristalizó el material sólido en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (2,4 g, 86 %) como un sólido amarillo claro; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 99 %, 373,1884 (MH<sup>+</sup>).

e) 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-7-carboxilato de metilo



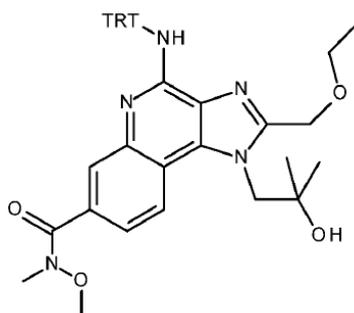
15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1a, usando 4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-7-carboxilato de metilo como material de partida y se aisló (0,77 g, 96 %) como un sólido marrón claro; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 96 %, 615,4 (MH<sup>+</sup>).

20 f) ácido 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-7-carboxílico



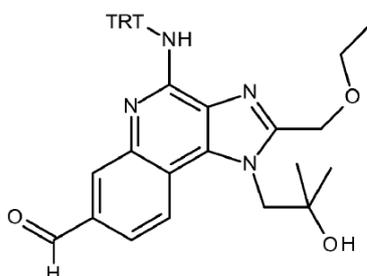
25 Se añadió solución de hidróxido de sodio (1 N, 3,51 ml) a 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-7-carboxilato de metilo (540 mg, 878 μmol) disuelto en THF (6,21 ml) y metanol (621 μl). Se agitó la mezcla de reacción durante 120 horas a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (30 ml) y solución fría de HCl 1 M (5 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se combinaron, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (0,499 g, 94 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 99 %, 601,3 (MH<sup>+</sup>).

30 g) 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-metoxi-*N*-metil-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolina-7-carboxamida



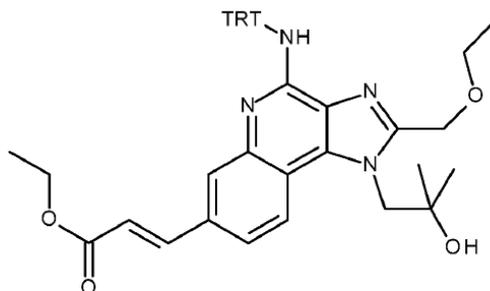
5 A una solución de ácido 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-7-carboxílico (484 mg, 741  $\mu\text{mol}$ ) en DMF (5,19 ml) en una atmósfera inerte se le añadió TBTU (357 mg, 1,11 mmol), DIEA (388  $\mu\text{l}$ , 2,22 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (108 mg, 1,11 mmol) con agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente y después, se concentró la mezcla a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (40 ml, 2x20 ml) y agua (40 ml). Se lavaron las fases orgánicas con agua (2x20 ml), se combinaron, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 50 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (0,53 g, cuant.) como una espuma blanca; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 92 %, 644,4 ( $\text{MH}^+$ ).

h) 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-7-carbaldehído



15 A una solución de 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-metoxi-*N*-metil-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-7-carboxamida (520 mg, 808  $\mu\text{mol}$ ) en THF (7 ml) en una atmósfera inerte se le añadió con agitación a 0 °C una solución de hidruro de litio y aluminio en THF (1 M, 404  $\mu\text{l}$ , 404  $\mu\text{mol}$ ). Se agitó la mezcla 1 h a 0 °C, se añadió lentamente solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y finalmente se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se separaron las fases, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (30 ml) y se lavaron las fases orgánicas con agua (20 ml), se combinaron, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,49 g, cuant.) como una espuma blanca (CL-EM (área de pico de UV, ESI) 83 %, 585,4 ( $\text{MH}^+$ )) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

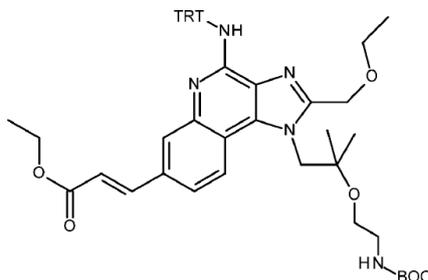
25 i) (E)-3-[2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]prop-2-enoato de etilo



30 Se añadió (carbetoximetil)trifenilfosforano (422 mg, 1,21 mmol) a una solución de 2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina-7-carbaldehído (472 mg, 808  $\mu\text{mol}$ ) en diclorometano (8 ml) en argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente y se concentró a vacío. La cristalización en diclorometano y éter dietílico produjo el compuesto del título (0,399 g, 75 %) como un sólido blanco, CL-EM (área de pico de UV, ESI) 89 %, 655,4 ( $\text{MH}^+$ ).

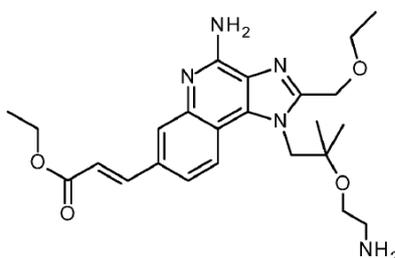
35 j) (E)-3-[1-[2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-

7-il]prop-2-enoato de etilo



- 5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1b, usando (E)-3-[2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]prop-2-enoato de etilo como material de partida y se aisló (0,28 g, 42 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 76 %, 798,6 (MH<sup>+</sup>).

10 k) (E)-3[4-amino-1-[2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil]-2-(etoximetil)imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]prop-2-enoato de etilo

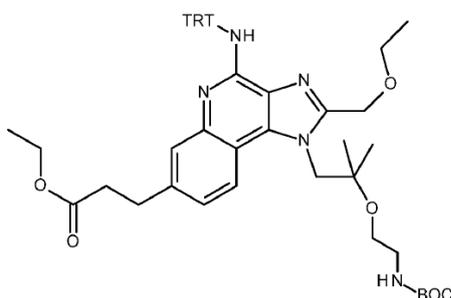


- 15 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1c, usando (E)-3-[1-[2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]prop-2-enoato de etilo como material de partida y se aisló (21 mg, 34 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 93 %, 456,4 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 8

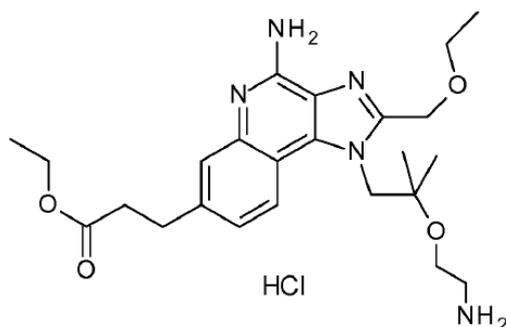
20 Clorhidrato de 3-(4-amino-1-[2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]propanoato de etilo

25 a) 3-[1-[2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]propanoato de etilo



- 30 Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (100 mg, 940 μmol) en etanol (10 ml) a una suspensión de 3-(1-[2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]acrilato de (E)-etilo (280 mg, 351 μmol) en acetato de etilo (30 ml). Se agitó la mezcla durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente, se filtró y se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-NH<sub>2</sub>, de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (0,163 g, 58 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 74 %, 800,5 (MH<sup>+</sup>).

35 b) Clorhidrato de 3-(4-amino-1-[2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]propanoato de etilo

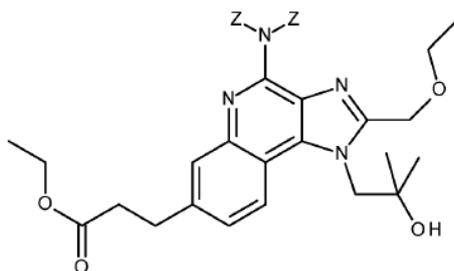


Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1c, usando 3-[1-[2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]propanoato de etilo como material de partida y se aisló (15 mg, 56 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 93 %, 458,4 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 9

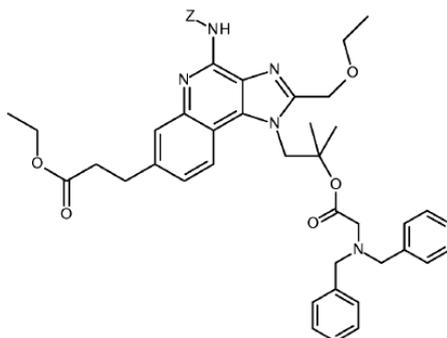
10 3-(4-amino-1-(2-(2-aminoacetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]propanoato de etilo

a) 3-[4-[bis(benciloxicarbonil)amino]-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]propanoato de etilo



15 A una suspensión de clorhidrato de 3-(4-amino-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]propanoato de etilo (300 mg, 665 μmol), DMAP (15 mg, 123 μmol) y DIEA (1,86 ml, 10,6 mmol) en diclorometano (6 ml), se le añadió cloroformiato de bencilo (380 μl, 2,66 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h, se añadió más cloroformiato de bencilo (908 60 μl, 5,32 mmol) y se continuó la agitación durante otras 6 h. Después, se vertió la mezcla en diclorometano (50 ml), se extrajo con HCl (1 M, 20 ml) y agua (20 ml). Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (50 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (0,459 g, cuant.) como un aceite incoloro; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 86 %, 683,5 (MH<sup>+</sup>).

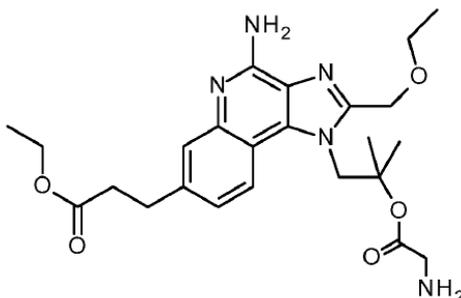
25 b) 3-[4-(benciloxicarbonilamino)-1-[2-[2-(dibencilamino)acetil]oxi]-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-7-il]propanoato de etilo



30 A una suspensión de 3-(4-(bis(benciloxicarbonil)amino)-2-(etoximetil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-

c]quinolin-7-il)propanoato de etilo (300 mg, 439  $\mu\text{mol}$ ), ácido 2-(dibencilamino)acético (337 mg, 1,32 mmol) y DMAP (107 mg, 879  $\mu\text{mol}$ ) en diclorometano (4 ml) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (253 mg, 1,32 mmol) y tamices moleculares (300 mg). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se disolvieron los materiales de partida, se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 6 h y se dejó la mezcla en reposo durante el fin de semana. Se diluyó el residuo con diclorometano (50 ml) y se lavó con HCl (1 M, 20 ml) y agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (50 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (182 mg, 52 %) como un aceite amarillo claro; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 98 %, 784,6 ( $\text{MH}^+$ ).

c) 3-(4-amino-1-(2-(2-aminoacetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)propanoato de etilo

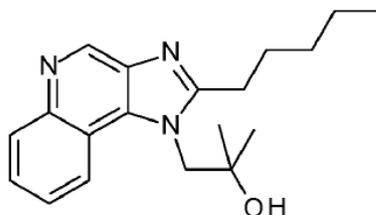


Se combinó 3-(4-(benciloxicarbonilamino)-1-(2-(2-(dibencilamino)acetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)propanoato de etilo (182 mg, 232  $\mu\text{mol}$ ) con acetato de etilo (20 ml) para dar una solución amarillo claro. Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (600 mg, 232  $\mu\text{mol}$ ) y se agitó la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente en  $\text{H}_2$ . Después, se filtró la mezcla a través de Celite® y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, de 0 % a 30 % de metanol en THF) hasta 27 mg de una muestra impura que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6 mg, 5 %) como un aceite amarillo claro; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 79 %, 516,5 ( $\text{MHCoo}^-$ ).

#### Ejemplo 10

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

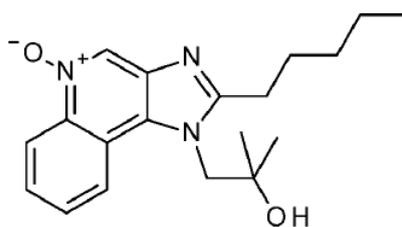
a) 2-metil-1-(2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propan-2-ol



A una solución de 1-(3-aminoquinolin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol (CAN 129655-59-0, 0,94 g, 4,06 mmol) en diclorometano (9,5 ml) en una atmósfera inerte se le añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante un período de 6 min, una solución de cloruro de hexanoilo (422  $\mu\text{l}$ , 4,47 mmol) en diclorometano (6,4 ml). Después de 3 h, se añadió cloruro de hexanoilo adicional (192  $\mu\text{l}$ , 2,03 mmol) y se continuó la agitación durante otra hora y finalmente, se concentró la mezcla a vacío. Se volvió a disolver el residuo en etanol (13,5 ml) y, después de la adición de solución de hidróxido de sodio (1 M, 10,8 ml), se calentó la mezcla con agitación en argón hasta 90 °C.

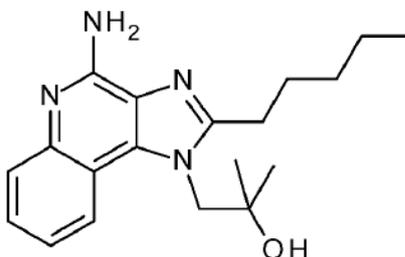
Después de 75 min, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se agitó el residuo con acetato de etilo (30 ml) y agua (5 ml), se secó por filtración sobre ChemElut® y se retiró el acetato de etilo a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice- $\text{NH}_2$ , de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano) para dar el compuesto del título (747 mg, 89 %) como un aceite amarillo; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 95 %, 312,2 ( $\text{MH}^+$ ).

b) 2-metil-1-(5-óxido-2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-io-1-il)propan-2-ol



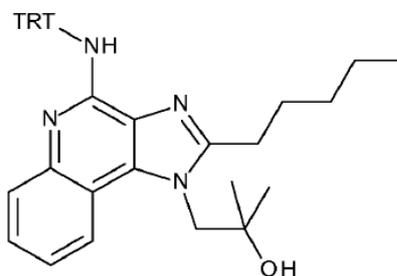
5 A una solución de 2-metil-1-(2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propan-2-ol (457 mg, 1,36 mmol) en diclorometano (21,2 ml) se le añadió con agitación ácido 3-cloroperoxibenzoico (283 mg, 1,64 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Después, se repartió la mezcla entre diclorometano frío (50 ml) y solución de hidróxido de sodio (1 M, 20 ml). Se lavó la fase orgánica con agua fría (20 ml) y salmuera (20 ml) y se extrajeron las fases acuosas con diclorometano (2x50 ml). Se combinaron todas las fases orgánicas, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (360 mg, 80 %) como un sólido amarillo claro; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 99 %, 328,2 (MH<sup>+</sup>).

10 c) 1-(4-amino-2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metil-propan-2-ol



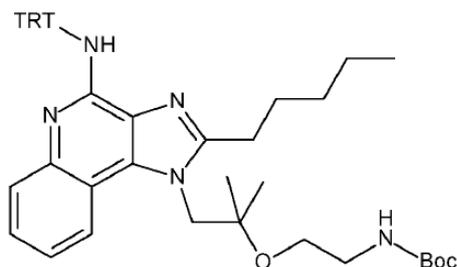
15 A una solución de 2-metil-1-(5-óxido-2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-5-ilo-1-il)propan-2-ol (353 mg, 1,08 mmol) en diclorometano anhidro (47,6 ml) se le añadió isocianato de benzilo (90 %, 286 µl, 2,05 mmol) con agitación en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo durante 35 min. A continuación, se concentró la mezcla a vacío. A continuación, se combinó el residuo con metanol anhidro (17,0 ml) para dar una suspensión blanca. Se añadió solución de metóxido de sodio en metanol (1,7 ml, 9,16 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a 70 °C. Después, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se retiraron los disolventes a vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml), se secó por paso a través de un cartucho ChemElut® y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 0 % a 10 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (221 mg, 61 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 98 %, 327,2185 (MH<sup>+</sup>).

25 d) 2-metil-1-[2-pentil-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]propan-2-ol



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1a, usando 1-(4-amino-2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metil-propan-2-ol como material de partida y se aisló (230 mg, 71 %) como un sólido cristalino blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 99 %, 569,3 (MH<sup>+</sup>).

35 f) N-[2-[1,1-dimetil-2-[2-pentil-4-(tritolamino)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etoxi]etil]carbamato de terc-butilo



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1b, usando 2-metil-1-[2-pentil-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]propan-2-ol como material de partida y se aisló (306 mg, cuant.) como un aceite amarillo claro; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 53 %, 712,2 (MH<sup>+</sup>).

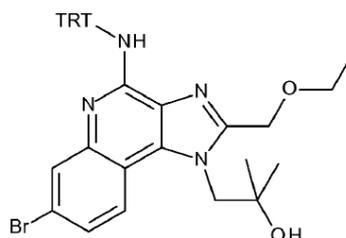
g) 1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-pentil-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

10 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1c, usando *N*-[2-[1,1-dimetil-2-[2-pentil-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]etoxi]etil]carbamato de *tert*-butilo como material de partida y se aisló (30 mg, 36 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 98 %, 370,2622 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 11

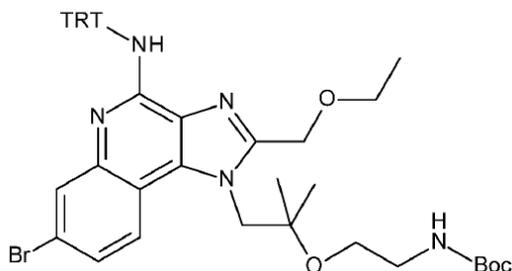
15 Clorhidrato de 1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-7-bromo-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

a) 1-[7-bromo-2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol



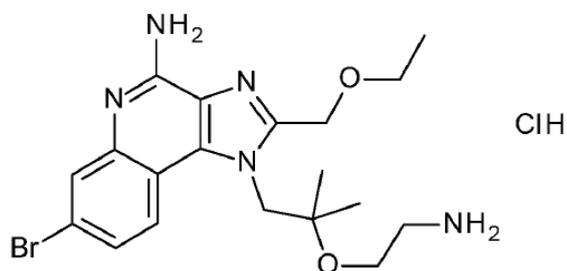
20 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1a, usando 1-(4-amino-7 bromo-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ol como material de partida y se aisló (100 mg, 88 %) como un sólido cristalino marrón claro; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 95 %, 637,3 (MH<sup>+</sup>).

25 b) *N*-[2-[7-bromo-2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-1,1-dimetil-etoxil]etil]carbamato de *tert*-butilo



30 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1b, usando 1-[7-bromo-2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]-2-metilpropan-2-ol como material de partida y se aisló (20 mg, 44 %) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

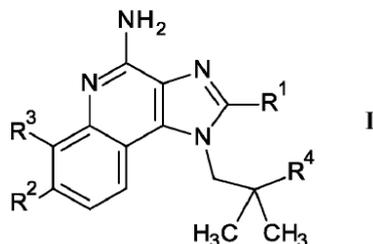
35 c) Clorhidrato de 1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-7-bromo-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina



5 Se sintetizó el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 1c, usando *N*-[2-[2-[7-bromo-2-(etoximetil)-4-(tritolamino)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-*il*]-1,1-dimetil-etoxi]etil]carbamato de *terc*-butilo como material de partida y se aisló (7 mg, 58 %) como un sólido blanco; CL-EM (área de pico de UV, ESI) 99 %, 438,2 (MH<sup>+</sup>).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

en la que

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> o alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>;

10

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alcóxicarbonil C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub> y alcóxicarbonil C<sub>1-7</sub>-alqueno C<sub>2-7</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

15

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHR<sup>5</sup> y

20

-O-(CO)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sup>6</sup>,

en las que

m es 2,

25

n es 1,

R<sup>5</sup> es hidrógeno y

30

R<sup>6</sup> es hidrógeno;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> es alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>.

35

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que R<sup>1</sup> es etoxietilo.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

40

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

45

2-aminoacetato de 1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo,

(E)-3-[4-amino-1-[2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil]-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il]prop-2-enoato de etilo,

3-(4-amino-1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)propanoato de etilo,

50

3-(4-amino-1-(2-(2-aminoacetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)propanoato de etilo,

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-pentil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

55

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-7-bromo-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es

1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina,

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

2-aminoacetato de 1-(4-amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-2-metilpropan-2-ilo,

3-(4-amino-1-(2-(2-aminoetoxi)-2-metilpropil)-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-7-il)propanoato de etilo,

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

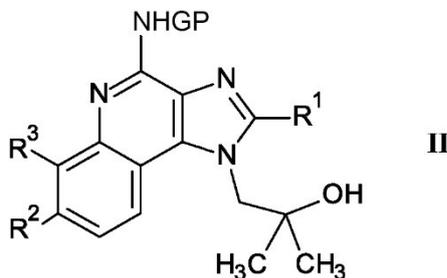
8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como medicamento.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como medicamento para el tratamiento de cánceres o enfermedades autoinmunitarias o enfermedades infecciosas seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades víricas, enfermedades bacterianas, enfermedades fúngicas y enfermedades parasitarias.

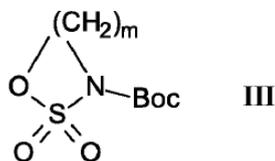
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo y/o coadyuvante farmacéuticamente aceptable.

11. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, procedimiento que comprende

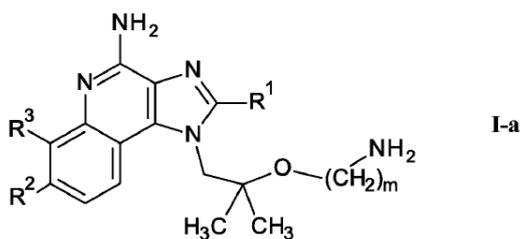
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



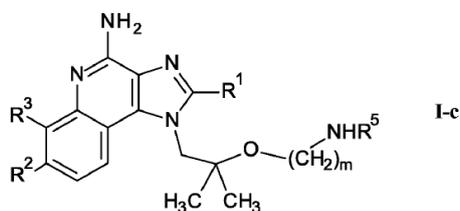
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define en la reivindicación 1 y GP es un grupo protector, con un compuesto de fórmula III



en la que m es como se define en la reivindicación 1, en condiciones básicas, y retirar los grupos protectores GP y Boc en condiciones ácidas para obtener un compuesto de fórmula I-a

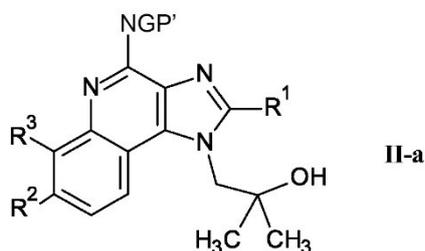


5 en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> y m son como se define en la reivindicación 1, y opcionalmente acoplar además el compuesto de fórmula I-a con un alcohol o ácido de fórmula R<sup>5</sup>-OH o un aldehído de fórmula R<sup>5</sup>=O para obtener un compuesto de fórmula I-c

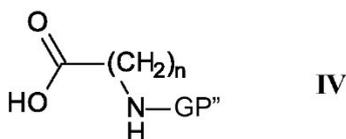


10 en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, m y R<sup>5</sup> son como se define en la reivindicación 1 y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable, o

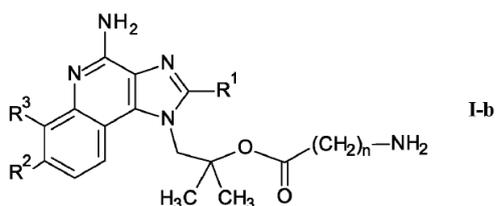
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II-a



15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se define en la reivindicación 1 y GP' es un grupo protector, con un ácido carboxílico de fórmula IV

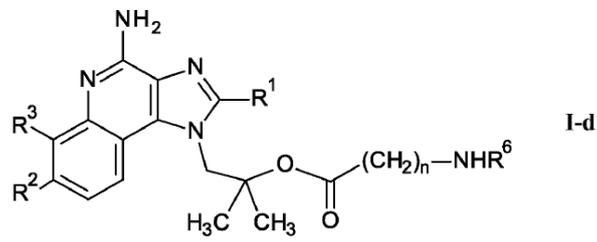


20 en la que n es como se define en la reivindicación 1 y GP'' es un grupo protector, en presencia de un agente de esterificación, y retirar los grupos protectores GP' y GP'' con un agente reductor suave para obtener un compuesto de fórmula I-b



25 en la que de R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> y n son como se define en la reivindicación 1, y opcionalmente acoplar además el compuesto

de fórmula I-a con un alcohol o ácido de fórmula  $R^6-OH$  o un aldehído de fórmula  $R^6=O$  para obtener un compuesto de fórmula I-d



5 en la que de  $R^1$  a  $R^3$ ,  $m$  y  $R^6$  son como se define en la reivindicación 1 y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.