

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2008.05.06	(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB 151 85 SÖDERTÄLJE SE
(30) Prioridade(s): 2007.05.08 US 916586 P 2008.01.31 US 24957 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.02.24	(72) Inventor(es): STEPHEN THOM THOMAS MCINALLY ROGER VICTOR BONNERT HIROKI WADA GB GB GB GB
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.29 209/2012	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **IMIDAZOQUINOLINAS COM PROPRIEDADES IMUNOMODULADORAS**

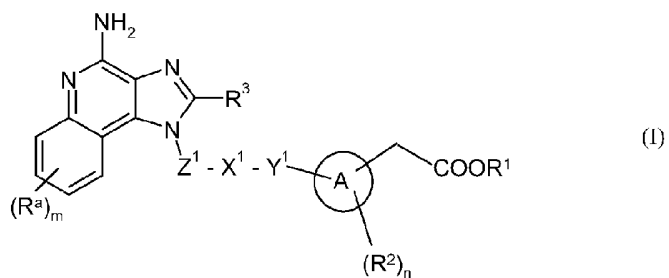
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) EM QUE RA, R1, R2, R3, X1, Y1, Z1, A, N E M SÃO COMO DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO, E OS SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, ASSIM COMO PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM E SUA UTILIZAÇÃO EM TERAPIA.

RESUMO

"IMIDAZOQUINOLINAS COM PROPRIEDADES IMUNOMODULADORAS"

A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I) em que R^a , R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , Y^1 , Z^1 , A, n e m são como definidos na descrição, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, assim como processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os contêm e sua utilização em terapia.



DESCRIÇÃO

"IMIDAZOQUINOLINAS COM PROPRIEDADES IMUNOMODULADORAS"

A presente invenção refere-se a derivados de imidazoquinolina, processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os contêm e à sua utilização em terapia.

O sistema imune é compreendido por imunidade inata e adquirida, ambas as quais trabalham cooperativamente para proteger o hospedeiro de infecções microbianas. Foi demonstrado que a imunidade inata pode reconhecer padrões moleculares conservados associados a patógenos, através de receptores de tipo Toll (TLR) expressos na superfície celular de células imunes. O reconhecimento de patógenos invasores provoca depois a produção de citocinas (incluindo interferão alfa (IFN α)) e regulação positiva de moléculas co-estimuladoras em fagócitos, conduzindo a modulação da função da célula T. Assim, a imunidade inata está intimamente ligada à imunidade adquirida e pode influenciar o desenvolvimento e a regulação de uma resposta adquirida.

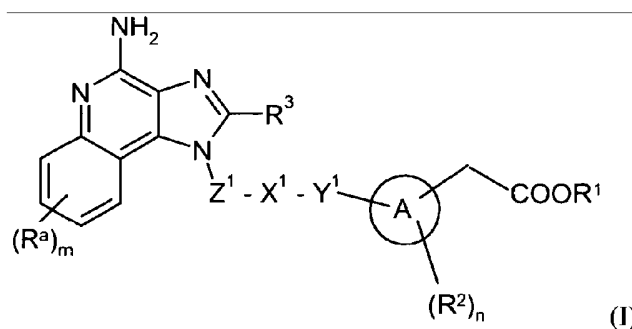
Os TLR são uma família de receptores transmembranares de tipo I caracterizados por um domínio repetitivo rico em leucina no terminal-NH₂ extracelular (LRR) e uma extremidade COOH-terminal intracelular contendo uma região conservada, denominada domínio de homologia do receptor Toll/IL-1 (TIR). O domínio extracelular contém um número variável de LRR, os quais se pensa que estejam envolvidos na ligação de ligando. Foram descritos até à data onze TLR em humanos e murgos. Estes

diferem uns dos outros nas especificidades de ligando, padrões de expressão e nos genes alvo que podem induzir.

Foram desenvolvidos ligandos que actuam através de TLR (também conhecidos como modificadores da resposta imune (IRM)), por exemplo, os derivados de imidazoquinolina descritos na Patente U.S. N° 4689338 que incluem o produto Imiquimod para tratar verrugas genitais e os derivados de adenina descritos nos documentos WO 98/01448 e WO 99/28321.

Este pedido da patente descreve uma classe de compostos de imidazoquinolina que têm propriedades imunomoduladoras que actuam através de TLR7 que são úteis no tratamento de doenças alérgicas ou virais e cancro.

De acordo com a presente invenção, é assim proporcionado um composto de fórmula (I)



em que

R¹ representa um alquilo C₁-C₆ de cadeia linear, substituído opcionalmente com um ou mais substituintes seleccionados independentemente de halogéneo, ciano, hidroxilo e alcóxilo C₁-C₃;

Z¹ representa um grupo alquilenos C₂-C₆ ou cicloalquilenos C₃-C₈;

X¹ representa NR⁵, >N-COR⁵, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, >N-SO₂R⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ ou NR⁶CONR⁵, S(O)_p ou O;

Y¹ representa uma ligação simples ou alquilenos C₁-C₆;

cada R² é independentemente seleccionado de halogéneo, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcóxido C₁-C₃, haloalcoxido C₁-C₃, alquiltio C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃ e alquilsulfinilo C₁₋₃;

R³ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente substituído com alcóxido C₁₋₆;

cada R^a é independentemente seleccionado de halogéneo, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcóxido C₁-C₃, haloalcoxido C₁-C₃, alquiltio C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃ e alquilsulfinilo C₁₋₃;

R⁵ representa hidrogénio, um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um grupo de anel O, S(O)_p ou NR¹⁰, um grupo alquilo C₁-C₆ ou grupo cicloalquilo C₃-C₆, estando os últimos dois grupos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de NR⁷R⁸ ou R⁹,

ou R⁵ é um alquilenos C₁-C₆ que pode estar ligado a um átomo de carbono num grupo alquilenos C₂-C₆ Z¹ para formar um anel contendo azoto de 4-7 membros saturado;

desde que, quando X¹ for >N-SO₂R⁵, R⁵ não representa hidrogénio;

R^7 e R^8 representam, cada, independentemente hidrogénio, um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um grupo de anel O, $S(O)_p$ ou NR^{10a} , alquilo C_1-C_6 ou cicloalquilo C_3-C_6 , estando os últimos dois grupos opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, ou um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um grupo de anel O, $S(O)_p$ ou NR^{10b} ,

ou R^7 e R^8 em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um átomo de azoto de anel e opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de azoto, oxigénio, enxofre e sulfonilo, estando o anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{17}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 e alquilo C_1-C_6 , estando os últimos dois grupos opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente seleccionados de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ ou $NR^{18}R^{19}$;

R^9 representa halogéneo, ciano, CO_2R^{20} , $S(O)_qR^{20}$, OR^{20} , $SO_2NR^{20}R^{22}$, $CONR^{20}R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{21}$, $NR^{20}CO_2R^{21}$, $NR^{20}COR^{22}$ ou um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um grupo de anel NR^{10c} ;

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} e R^{10c} representam independentemente hidrogénio, CO_2R^{23} , $S(O)_qR^{23}$, COR^{24} , ou um grupo alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 ou cicloalquilo C_3-C_8 , cada dos quais pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, OR^{25} ou $NR^{25}R^{26}$;

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{24} , R^{25} e R^{26} representam, cada, independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{14} , R^{17} , R^{21} e R^{23} representam, cada, independentemente alquilo C_1-C_6 ou cicloalquilo C_3-C_6 ;

m , n , p e q representam, cada, independentemente um número inteiro 0, 1 ou 2; e

A representa um grupo heteroarilo C_5-C_{12} monocíclico ou bicíclico ou arilo C_6-C_{10} monocíclico ou bicíclico contendo 1-3 heteroátomos;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

no contexto da presente descrição, salvo indicado em contrário, um grupo substituinte alquilo ou uma unidade alquilo num grupo substituinte pode ser linear ou ramificado. Pode, por exemplo, conter desde 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos de grupos/unidades alquilo C_1-C_6 incluem metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo e *n*-hexilo. De modo semelhante, um grupo/unidade alquilenos pode ser linear ou ramificado. Os exemplos de grupos/unidades alquilenos C_1-C_6 incluem metileno, etileno, *n*-propileno, *n*-butileno, *n*-pentileno, *n*-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- ou 3-metilpropileno e 1-, 2- ou 3-etilpropileno. Um grupo alcenilo ou alcinilo é um grupo linear ou ramificado insaturado, contendo, por exemplo, desde 2 a 6 átomos de carbono. Deve ser entendido que, na fórmula (I), se mais do que um substituinte contiver um grupo ou unidade $S(O)_p$ ou $S(O)_q$ ou se um substituinte contiver dois ou mais $S(O)_p$ ou $S(O)_q$,

então cada "p" ou cada "q" representa independentemente um número inteiro 0, 1 ou 2. Por exemplo, se R^7 representar um grupo cicloalquilo C_3-C_6 substituído com dois grupos $S(O)_qR^{11}$, então cada "q" pode ser igual ou diferente. Do mesmo modo, cada grupo " R^{11} ", onde existe mais de que um tal grupo, pode ser igual ou diferente.

Os grupos cicloalquilo ou carbociclo são anéis contendo, por exemplo, desde 3 a 8 átomos de carbono e são saturados.

Os grupos heterocíclicos são anéis que podem estar saturados, parcialmente insaturados ou insaturados e contêm desde 3 a 20 átomos, pelo menos um e apropriadamente desde 1 a 4 átomos são heteroátomos seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto. Os anéis podem ser sistema(s) de anel heterocíclico bicíclico, monocíclico, fundido, espiro ou em ponte. Os anéis heterocíclicos monocíclicos contêm desde cerca de 3 a 12 átomos de anel, com 1 a 5 heteroátomos seleccionados de N, O, e S e, apropriadamente, desde 3 a 7 átomos membros, no anel. Os heterociclos bicíclicos contêm desde 7 a 17 átomos membros, apropriadamente 7 a 12 átomos membros, no anel. Os heterociclos bicíclicos contêm desde cerca de 7 a cerca de 17 átomos de anel, apropriadamente desde 7 a 12 átomos de anel. Os anéis heterocíclicos bicíclicos podem sistemas de anel fundidos, espiro ou em ponte.

Os exemplos de grupos heterocíclicos que são saturados ou parcialmente saturados incluem éteres cíclicos (oxiranos), tais como óxido de etileno, tetra-hidrofurano, dioxano e éteres cíclicos substituídos. Os heterociclos contendo azoto incluem, por exemplo, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetra-hidrotriazina, tetra-hidropirazole e semelhantes. Os heterociclos contendo enxofre típicos incluem

tetra-hidrotiofeno, di-hidro-1,3-ditio1-2-ilo e hexa-hidrotiepin-4-ilo. Outros heterociclos incluem di-hidro-oxat1o1-4-ilo, tetra-hidro-oxazolilo, tetra-hidro-oxadiazolilo, tetra-hidrodioxazolilo, tetra-hidro-oxatiazolilo, hexa-hidrotriazinilo, tetra-hidro-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetra-hidropirimidinilo, dioxolinilo, octa-hidrobenzofuranilo, octa-hidrobenzimidazolilo e octa-hidrobenzotiazolilo. Para heterociclos contendo enxofre, estão também incluídos os heterociclos de enxofre oxidado contendo grupos SO ou SO₂. Os exemplos incluem as formas sulfóxido e sulfona de tetra-hidrotiofeno. Um valor adequado para um grupo heterocic1ilo que contém 1 ou 2 substituintes oxo ou tioxo é, por exemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo ou 2,6-dioxopiperidinilo.

Os grupos heterocíclicos que são de natureza aromática, são referidos como grupos "heteroarilo". Estes grupos são anéis heterocíclicos aromáticos mono-, bi- ou policíclicos que incorporam um ou mais (por exemplo, 1-4) heteroátomos seleccionados de N, O e S. O termo heteroarilo inclui espécies monovalentes e espécies divalentes. Os exemplos de grupos heteroarilo incluem furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, benzisoquinolinilo,

piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" também abrange sistemas de anel em que, pelo menos, um anel é um anel aromático contendo 1 ou mais heteroátomos seleccionados de O, S e N e um ou mais dos outros anéis são um anel não aromático, saturado ou parcialmente insaturado, contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos seleccionados de O, S e N, por exemplo, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-b]pirazinilo e 3,4-di-hidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Um grupo heteroarilo preferido é um anel aromático de 5-7 membros ou um anel bicíclico fundido em 6,6 ou 6,5 contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de N, S, O. Os exemplos incluem piridina, pirimidina, tiazole, oxazole, pirazole, imidazole, furano, isoxazole, pirrole, isotiazole e azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indole, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazole, benzimidazole, benzotiazole, benzoxazole, purina, 4H-quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina e quinolona.

De um modo preferido, R^1 representa um grupo alquilo C_{1-6} de cadeia linear, opcionalmente substituído com alcóxilo C_{1-3} , por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, metoximetilo ou metoxietilo. Numa forma de realização particular, R^1 é metilo.

Numa forma de realização particular, Z^1 é um alquilenos C_{2-6} , em particular um grupo alquilenos C_{2-6} de cadeia linear, por exemplo, um grupo alquilenos C_{2-4} de cadeia linear. Um exemplo particular de Z^1 é n-propileno.

Numa forma de realização particular, X^1 representa NR^5 , $>N-COR^5$, NR^5CO , NR^5SO_2 ou $>N-SO_2R^5$. (Para evitar dúvidas, na definição de X^1 , o primeiro átomo que aparece está ligado ao grupo Z^1 . Assim, quando X^1 é SO_2NR^5 , o átomo de enxofre está ligado ao grupo Z^1 e o átomo de azoto está ligado ao grupo Y^1).

Noutra forma de realização, X^1 representa NR^5 ou $>N-COR^5$.

Quando R^6 estiver presente em qualquer grupo X^1 , é apropriadamente seleccionado de hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , tal como metilo.

Um exemplo particular de X^1 é um grupo NR^5 .

Outro exemplo particular de um grupo X^1 é $>N-COR^5$.

Os exemplos particulares de grupos R^5 incluem hidrogénio ou um alquilo C_{1-6} substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de NR^7R^8 ou R^9 , em que R^7 , R^8 e R^9 são como acima definidos.

Por exemplo, R^5 representa um alquilo C_1-C_6 ou alquilo C_1-C_4 substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de NR^7R^8 ou R^9 , em que R^7 , R^8 e R^9 são como acima definidos.

Em particular, R^5 é um alquilo C_1-C_6 , particularmente alquilo C_1-C_3 , tais como metilo, etilo ou n-propilo, substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de NR^7R^8 , em que R^7 e R^8 são como acima definidos.

Ainda noutra forma de realização adicional, R^5 é um alquilenos C_1-C_6 que pode estar ligado a um átomo de carbono num

grupo Z^1 alquilenos C_2-C_6 para formar um anel contendo azoto de 4-7 membros saturado. Em particular, R^5 está ligado a um átomo de carbono na cadeia de Z^1 de modo a formar, por exemplo, no Caso em que X^1 é um grupo NR^5 , um anel de piperidina.

Numa forma de realização particular, Y^1 representa alquilenos C_1-C_6 , tal como um grupo CH_2 .

Numa forma de realização adicional, em que A é um grupo heteroarilo, este é apropriadamente um anel monocíclico contendo seis átomos, um ou dois dos quais são azoto. Assim, os exemplos particulares de grupos A heteroarilo incluem piridilo e pirimidinilo, apropriadamente piridilo.

Um exemplo particular de anel A é fenilo.

Quando presente, R^2 é apropriadamente halogéneo, tais como fluoro ou cloro, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo C_1-C_3 , tal como metilo, hidroxialquilo C_1-C_3 , tal como hidroximetilo, haloalquilo C_1-C_3 , tal como trifluorometilo, alcóxido C_1-C_3 , tais como metóxido ou etóxido, haloalcóxido C_1-C_3 , tal como trifluorometóxido, alquiltio C_1-C_3 , tal como metiltio, alquilsulfonilo C_1-C_3 , tal como metilsulfonilo ou alquilsulfinilo C_1-C_3 , tal como metilsulfinilo.

De um modo preferido, contudo, n é 0.

Numa forma de realização particular, R^3 representa um grupo alquilo C_1-C_6 substituído opcionalmente com um grupo alcóxido C_1-C_4 . Os exemplos de grupos alquilo incluem metilo, etilo, isopropilo, n-propilo e n-butilo. Um exemplo particular de R^3 é n-butilo. Os exemplos particulares de um grupo R^3 alquilo substituído com alcóxido são etoximetilo e metoxietilo.

Quando presente, cada R^a representa apropriadamente, independentemente, halogéneo, tais como cloro ou fluoro, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo C_1-C_3 , tal como metilo, hidroxialquilo C_1-C_3 , como hidroximetilo, haloalquilo C_1-C_3 , tal como trifluorometilo, alcoxilo C_1-C_3 , tais como metoxilo ou etoxilo, haloalcoxilo C_1-C_3 , tal como trifluorometoxilo, alquiltio C_{1-3} , tal como metiltio, alquilsulfonilo C_{1-3} , tal como metilsulfonilo ou alquilsulfinilo C_{1-3} , tal como metilsulfinilo.

Apropriadamente, contudo, m é 0.

R^7 e R^8 representam, cada, independentemente hidrogénio, um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 ou 5 a 6 membros compreendendo um grupo de anel O, $S(O)_p$ ou NR^{10a} , alquilo C_1-C_6 ou C_1-C_4 ou C_1-C_2 ou cicloalquilo C_3-C_6 ou C_5-C_6 , estando os últimos dois grupos opcionalmente substituídos com um ou mais (e. g., um, dois, três ou quatro) grupos independentemente seleccionados de halogéneo (e. g., flúor, cloro, bromo ou iodo), ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, ou um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 ou 5 a 6 membros compreendendo um grupo O, $S(O)_p$ ou NR^{10b} , ou R^7 e R^8 em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um átomo de azoto de anel e opcionalmente um ou mais (e. g., um, dois ou três) heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de azoto, oxigénio, enxofre e sulfonilo (tais como piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo ou pirrolidinilo), estando o anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou mais (e. g., um, dois, três ou quatro) substituintes independentemente seleccionados de halogéneo (e. g., flúor, cloro, bromo ou iodo), ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{17}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo (particularmente pirimidinilo),

haloalquilo C_1-C_6 ou C_1-C_4 ou C_1-C_2 (e. g., trifluorometilo, trifluorometoxilo ou pentafluoroetilo), cicloalquilo C_3-C_8 ou C_5-C_6 e alquilo C_1-C_6 ou C_1-C_4 ou C_1-C_2 , estando os últimos dois grupos opcionalmente substituídos com um ou mais (e. g., um, dois, três ou quatro) grupos independentemente seleccionados de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ ou $NR^{18}R^{19}$.

Numa forma de realização, R^7 e R^8 representam, cada, independentemente hidrogénio, um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 membros compreendendo um grupo de anel O ou NR^{10a} , ou um grupo alquilo C_1-C_6 ou C_1-C_4 ou C_1-C_2 substituído opcionalmente com um ou mais (e. g., um, dois, três ou quatro) grupos independentemente seleccionados de halogéneo (e. g., flúor, cloro, bromo ou iodo), ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, ou um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 ou 5 a 6 membros compreendendo um grupo de anel O, $S(O)_p$ ou NR^{10b} .

Noutra forma de realização, R^7 e R^8 representam, cada, independentemente hidrogénio, um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 membros compreendendo um grupo de anel O ou NR^{10a} , ou um grupo alquilo C_1-C_4 substituído opcionalmente com um ou dois grupos independentemente seleccionados de halogéneo (e. g., flúor, cloro, bromo ou iodo), ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, ou um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 ou 5 a 6 membros compreendendo um grupo de anel O, $S(O)_p$ ou NR^{10b} .

Numa forma de realização adicional, R^7 e R^8 representam, cada, independentemente um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 membros compreendendo um grupo de anel O ou NR^{10a} (tais como tetra-hidropiraniilo ou N-acetilpiperidinilo) ou um grupo alquilo C_1-C_4 substituído opcionalmente com OR^{12} .

Numa forma de realização alternativa, R^7 e R^8 em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros, particularmente 4 a 7 ou 5 a 6 membros, compreendendo um átomo de azoto de anel e opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de azoto, oxigénio, enxofre e sulfonilo, estando o anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou mais (e. g., um, dois, três ou quatro) substituintes independentemente seleccionados de halogéneo (e. g., flúor, cloro, bromo ou iodo), ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo e alquilo C_1-C_6 ou C_1-C_4 ou C_1-C_2 , estando o grupo alquilo opcionalmente substituído com um ou mais (e. g., um, dois, três ou quatro) grupos independentemente seleccionados de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ ou $NR^{18}R^{19}$.

De acordo com uma forma de realização adicional, R^7 e R^8 em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros compreendendo um átomo de azoto de anel e opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de azoto e oxigénio, estando o anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, pirimidinilo e alquilo C_1-C_2 , estando o grupo alquilo opcionalmente substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de OR^{18} e CO_2R^{18} .

Os exemplos de compostos da invenção incluem:

2-(4-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal di-trifluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo,

[4-({[3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(4-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de (R)-metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

4-(2-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de etilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(1-(2-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)-piperidin-4-il)acetato de etilo,

1-(2-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)piperidina-4-carboxilato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-(((3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (S)-metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil)(metil)amino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxietil)amino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de (R)-metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-((1-Acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

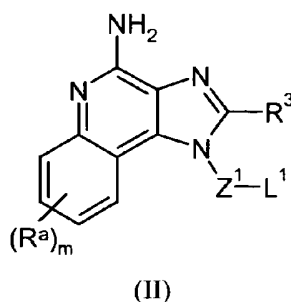
2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

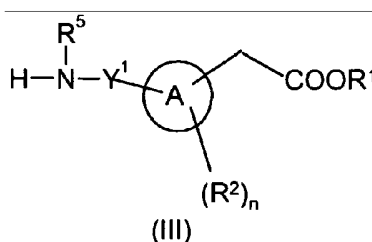
e sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um destes.

A presente invenção proporciona ainda um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável como acima definido que também compreende:

a) quando X^1 for um grupo NR^5 , fazer reagir um composto de fórmula (II)

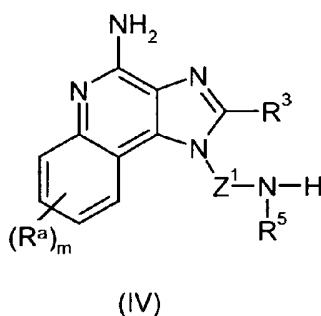


em que Z^1 , R^3 , R^a e m são como definidos na fórmula (I) e L^1 é um grupo abandonante, com um composto de fórmula (III)

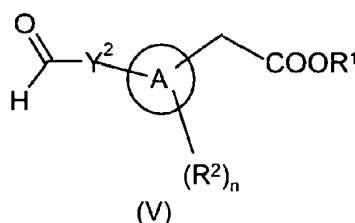


em que Y^1 , R^1 , R^2 , R^5 , A e n são como definidos na fórmula (I); ou

(b) quando X^1 for um grupo NR^5 e Y^1 for alquilenos C_1-C_6 , fazer reagir um composto de fórmula (IV)

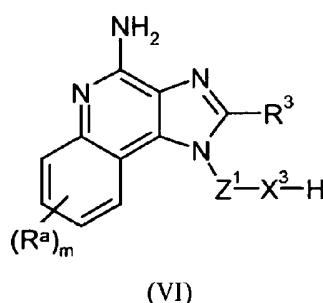


em que R^a , R^3 , R^5 , Z^1 e m são como definidos na fórmula (I), com um composto de fórmula (V)

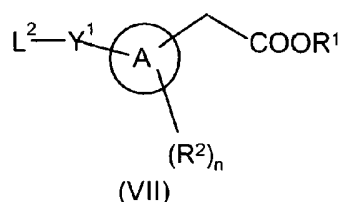


em que R^1 , R^2 , A e n são como definidos na fórmula (I) e Y^2 é uma ligação ou um grupo alquilenos C_{1-5} na presença de um agente redutor adequado (e. g., triacetoxiboro-hidreto de sódio); ou

(c) quando X^1 for um grupo NR^5 , O ou S , fazer reagir um composto de fórmula (VI)



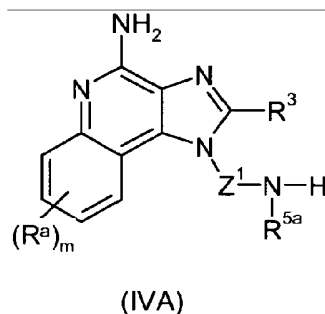
em que X^3 é um grupo NR^5 , O ou S , e Z^1 , R^3 , R^5 , R^a e m são como definidos na fórmula (I), com um composto de fórmula (VII)



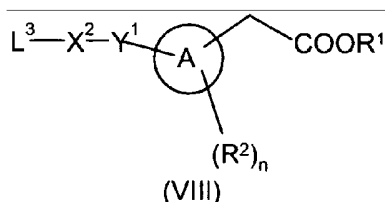
em que Y^1 , R^1 , R^2 , A e n são como definidos na fórmula (I) e L^2 é um grupo abandonante; ou

(d) quando X^1 for um grupo $S(O)_p$, em que p é 1 ou 2, oxidação de um composto de fórmula (I) em que X^1 é S; ou

(e) quando X^1 for um grupo NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 ou NR^6CONR^5 , fazer reagir um composto de fórmula (IVA)

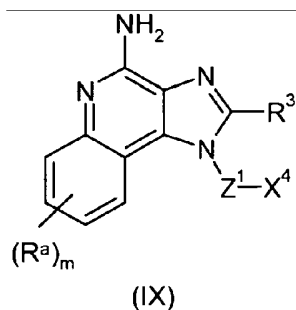


em que R^a , R^3 , Z^1 e m são como definidos em relação à fórmula (I) e R^{5a} é um grupo R^5 ou R^6 como definido em relação à fórmula (I), com um composto de fórmula (VIII)



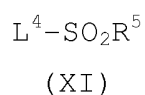
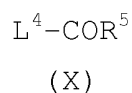
em que L^3 é um grupo abandonante, tal como halo, X^2 é um grupo CO, SO_2 , $CONR^6$ ou $CONR^5$ respectivamente, e Y^1 , R^1 , R^2 , A e n são como definidos em relação à fórmula (I); ou

(f) quando X^1 for CONR^5 ou SO_2NR^5 , fazer reagir um composto de fórmula (IX)



em que X^4 é um ácido activado, tal como um cloreto ácido ou SO_2Cl , R^a , R^3 , Z^1 e m são como definidos na fórmula (I), com um composto de fórmula (III) como acima definido; ou

(h) quando X^1 for $>\text{N-COR}^5$ ou $>\text{N-SO}_2\text{R}^5$, fazer reagir um composto de fórmula (I) em que X^1 é NR^5 em que R^5 é hidrogénio, com um composto de fórmula (X) ou (XI) respectivamente



em que L^4 é um grupo abandonante, tal como halo, por exemplo, cloro, e R^5 é definido em relação à fórmula (I);

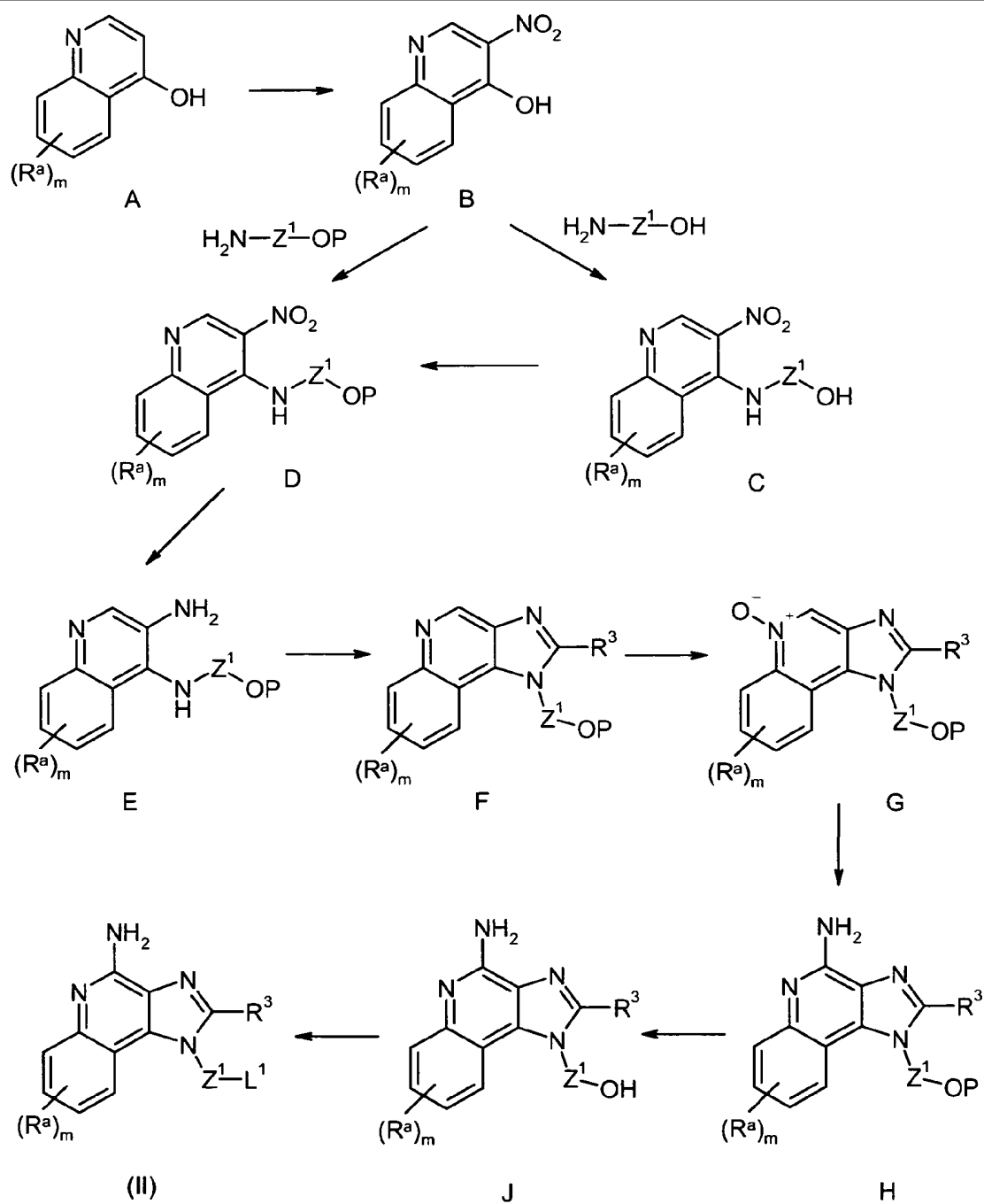
e posteriormente, se desejado ou necessário, realizar um ou mais dos seguintes passos:

- converter o composto obtido num composto adicional de fórmula (I)
- remover quaisquer grupos protectores
- formar um sal farmaceuticamente aceitável do composto.

Na reacção (a) e (c) acima, os grupos abandonantes L^1 e L^2 adequados são átomos de halogéneo, tais como bromo ou cloro, assim como um álcool activado, tais como mesilato ou tosilato. As reacções podem ser convenientemente realizadas num solvente orgânico, tais como acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidinona ou *N,N*-dimetilformamida, a uma temperatura, por exemplo, na gama desde 0 a 150 °C. A reacção pode ser realizada apropriadamente na presença de uma base (e. g., carbonato de sódio ou carbonato de potássio).

No processo (b), a reacção pode ser convenientemente realizada num solvente orgânico, tais como 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dicloroetano ou tetra-hidrofurano, a uma temperatura, por exemplo, na gama desde 0 a 100 °C.

Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados como ilustrado no esquema reaccional A:



Esquema A

em que R^a , m , R^3 e Z^1 são como definidos em relação à fórmula (I) e P é um grupo protector.

O composto de fórmula (B) é preparado por nitração de um composto de fórmula (A). Os agentes de nitração adequados incluem ácido nítrico. A reacção é realizada apropriadamente num solvente orgânico, tal como um ácido orgânico, tal como ácido propiónico. A reacção pode ser realizada a temperatura elevada, por exemplo, desde a temperatura ambiente até 150 °C.

Os compostos de fórmula (C) podem ser preparados por reacção do composto de fórmula (B) com uma mistura de cloreto de tionilo e DMF para produzir que o cloreto de arilo que pode ser, depois, deslocado com um aminoalcanol. A cloração é apropriadamente realizada num solvente, tal como diclorometano, de um modo preferido, a temperatura elevada. O deslocamento do cloreto com um aminoalcanol é apropriadamente realizada na presença de uma base, por exemplo, trietilamina ou base de Hunigs e num solvente orgânico, tal como diclorometano, a uma temperatura na gama desde 0 a 40 °C.

Os compostos de fórmula (D) são preparados por adição de um grupo protector adequado para o grupo terminal hidroxilo. Isto pode ser realizado utilizando química convencional como delineado, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" por Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Um grupo protector P adequado para o grupo hidroxilo é, por exemplo, um grupo alcanoóilo, tal como acetilo, um grupo aroóilo, por exemplo benzoóilo, ou um grupo arilmetilo, por exemplo benzilo, ou um grupo sililo, por exemplo *terc*-butil(dimetil)sililo. Os compostos de fórmula (D) podem também ser preparados pela adição de um aminoalcanol protegido a um composto de fórmula (B), utilizando as mesmas condições que acima.

O composto de fórmula (D) é depois reduzido para formar um composto de fórmula (E). Os agentes redutores adequados incluem pó de ferro num solvente adequado, tais como ácido acético ou boro-hidreto de sódio, na presença de um catalisador adequado, tal como 15% de cloreto de níquel, num solvente adequado, tal como metanol, ou hidrogenação. As condições adequadas de hidrogenação incluem a utilização de hidrogénio gasoso a pressão elevada, por exemplo, a 2-5 Bar na presença de um catalisador adequado, tal como 1% de platina sobre um catalisador de carbono. A reacção é realizada apropriadamente à temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula (E) são depois ciclizados para formar o composto de fórmula (F). As condições adequadas de ciclização incluem a reacção com um cloreto ácido na presença de uma base, tal como trietilamina, num solvente adequado, tais como N-metilpirrolidinona ou um ácido na presença de um reagente de acoplamento, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio (HATU) puro, na presença de uma base, tal como trietilamina, num solvente adequado, tal como N-metilpirrolidina. Alternativamente, o composto de fórmula (F) pode ser preparado por reacção de ciclização com um ortoéster num solvente adequado, tal como N-metilpirrolidina, na presença de um catalisador adequado, tal como 10% molar de ácido toluenossulfúrico. A reacção é realizada apropriadamente a temperaturas elevadas, por exemplo, desde 30-150 °C

Os compostos de fórmula (F) podem ser oxidados nos compostos de fórmula (G) por reacção com um agente oxidante, tais como ácido *meta*-cloroperoxibenzóico ou peróxido de hidrogénio. A reacção é realizada apropriadamente num solvente orgânico, tais

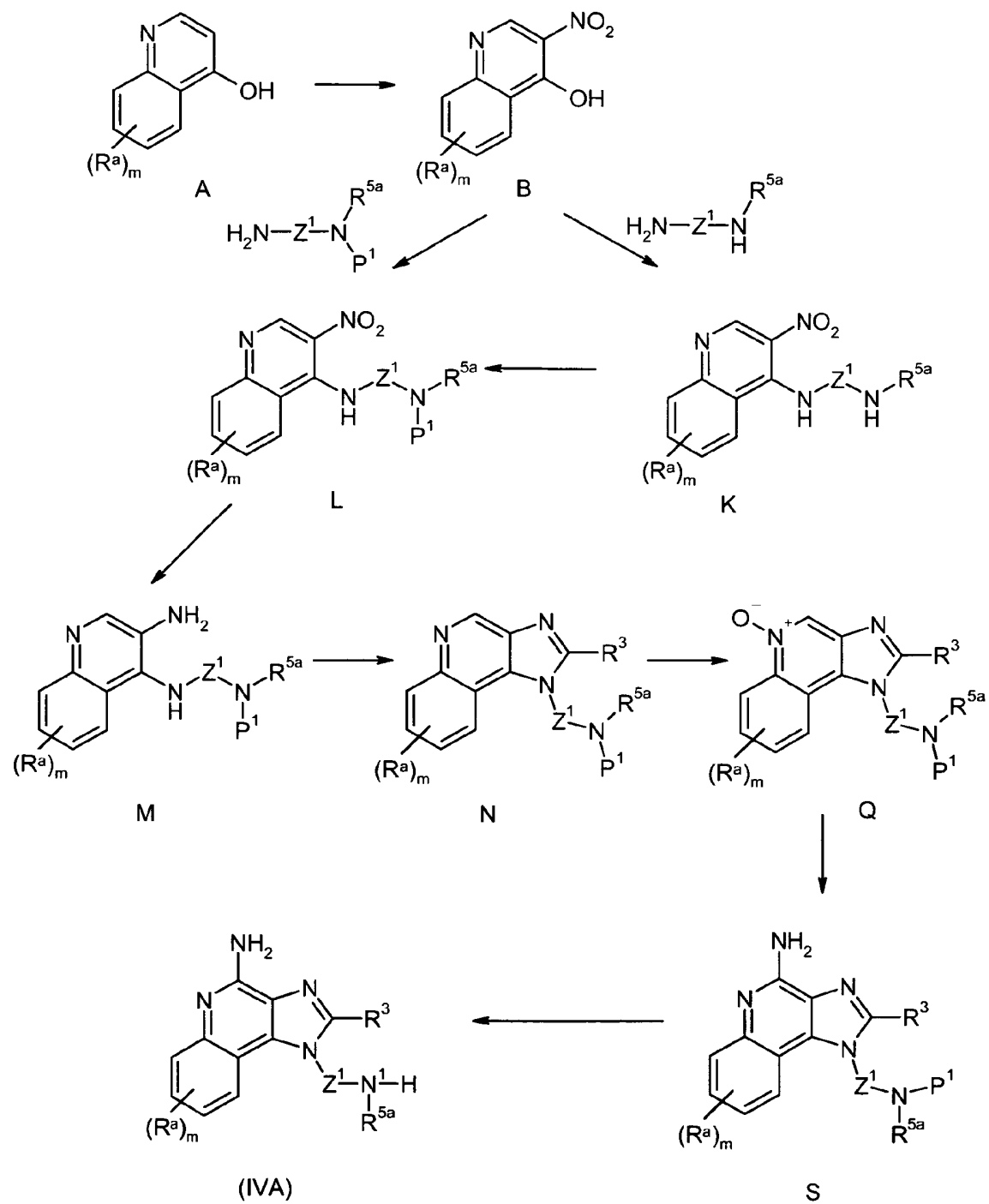
como diclorometano ou etanol, a temperaturas reduzidas, por exemplo, na gama de -10 °C até à temperatura ambiente.

Subsequentemente, o composto de fórmula (G) é feito reagir com cloreto de p-toluenossulfonilo e amónia aquosa para convertê-lo ao composto de fórmula (H). A reacção é realizada apropriadamente num solvente orgânico, tal como diclorometano. São apropriadamente utilizadas temperaturas na gama desde 0-40 °C e convenientemente à temperatura ambiente.

A desprotecção do composto resultante de fórmula (H) produz um composto de fórmula (J). As condições de desprotecção para os grupos protectores acima variam necessariamente com a escolha do grupo protector. Assim, por exemplo, um grupo acilo, tais como um grupo alcanoílo ou alcoxicarbonilo ou um grupo aroílo pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada, tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente, um grupo benzilo pode ser removido, por exemplo, através de hidrogenação sobre um catalisador, tal como paládio-sobre-carbono.

O produto de fórmula (J) é depois convertido num composto de fórmula (II) por formação de um grupo abandonante adequado, tal como halo, por exemplo, cloro ou bromo, ou um álcool activado, tais como um mesilato ou tosilato. Por exemplo, o cloreto pode ser formado por reacção do composto de fórmula (J) com cloreto de tionilo. De um modo preferido, num solvente, tal como diclorometano, a uma temperatura entre 20-40 °C.

Os compostos de fórmulas (IV) e (IVA) podem ser preparados através de uma via análoga como ilustrada no Esquema B.



Esquema B

em que R^a , m , R^3 e Z^1 são como definidos em relação à fórmula (I), R^{5a} é como definido em relação à fórmula (IVA) e P^1 é um grupo protector de amino.

Os compostos de fórmula (K) ou (L) podem ser preparados por reacção do composto de fórmula (B) com uma mistura de cloreto de tionilo e DMF para produzir o cloreto de arilo que pode ser depois deslocado com um di-aminoalcano, ou uma sua forma protegida. A cloração é apropriadamente realizada num solvente, tal como diclorometano, de um modo preferido, a temperatura elevada. O deslocamento do cloreto com um di-aminoalcano, ou uma sua forma protegida é, apropriadamente, realizado na presença de uma base, por exemplo, trietilamina ou base de Hunigs e num solvente orgânico, tal como diclorometano, a uma temperatura na gama desde 0 a 40 °C.

Quando for utilizado um diaminoalcano, é preparado um composto de fórmula (K) que pode ser, subsequentemente, protegido para formar um composto de fórmula (L), utilizando métodos convencionais.

Um grupo protector P^1 adequado é, por exemplo, um grupo, tal como um grupo alcóxicarbonilo, por exemplo um grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo ou *t*-butoxicarbonilo, um grupo arilmetóxicarbonilo, por exemplo benzilóxicarbonilo. Um grupo protector alternativo adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloílo.

A redução do produto de fórmula (L), utilizando, por exemplo, condições análogas às aquelas acima descritas para a redução do composto de fórmula (D), irá produzir um composto de fórmula (M). Isto, por sua vez, pode ser ciclizado a um composto de fórmula (N), utilizando condições análogas às aquelas acima

descritas para a ciclização do composto de fórmula (E), oxidado a um composto de fórmula (Q), utilizando condições análogas àquelas acima descritas para a oxidação do composto de fórmula (F) e o produto feito reagir com cloreto de p-toluenossulfonilo e amónia aquosa para formar o composto de fórmula (S), utilizando, por exemplo, condições análogas àquelas acima descritas para a preparação do composto de fórmula (H).

A desprotecção do composto resultante de fórmula (S) produz um composto de fórmula (IV). As condições de desprotecção para os grupos protectores acima, variam necessariamente com a escolha do grupo protector. Assim, por exemplo, um grupo alcoxicarbonilo pode ser removido, por exemplo, através de hidrólise com uma base adequada, tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente, um grupo alcoxicarbonilo, tal como um grupo *t*-butoxicarbonilo pode ser removido, por exemplo, através de tratamento com um ácido adequado como ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxicarbonilo, tal como um grupo benziloxicarbonilo, pode ser removido, por exemplo, através de hidrogenação sobre um catalisador, tal como paládio-sobre-carbono, ou através de tratamento com um ácido de Lewis, por exemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Um grupo protector de ftaloílo pode ser que removido através de tratamento com uma alquilamina, por exemplo, dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

Apropriadamente no Esquema B, R⁵ é hidrogénio, o qual pode ser posteriormente convertido num grupo R⁵ diferente, por exemplo, assim que o composto de fórmula (IV) tenha sido convertido num composto de fórmula (I).

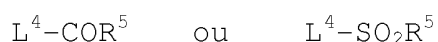
Os compostos de fórmula (VI) em que X^1 é NR^5 podem ser preparados por reacção de compostos de fórmula (II) com compostos de fórmula (XII)



(XII)

As condições de acoplamento serão semelhantes às aquelas acima descritas para as reacções (a) e (c).

Os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos noutros compostos de fórmula (I), utilizando métodos convencionais. Por exemplo, no processo (h) acima, os compostos em que R^5 é hidrogénio podem ser feitos reagir com os compostos de fórmula (X) ou (XI);



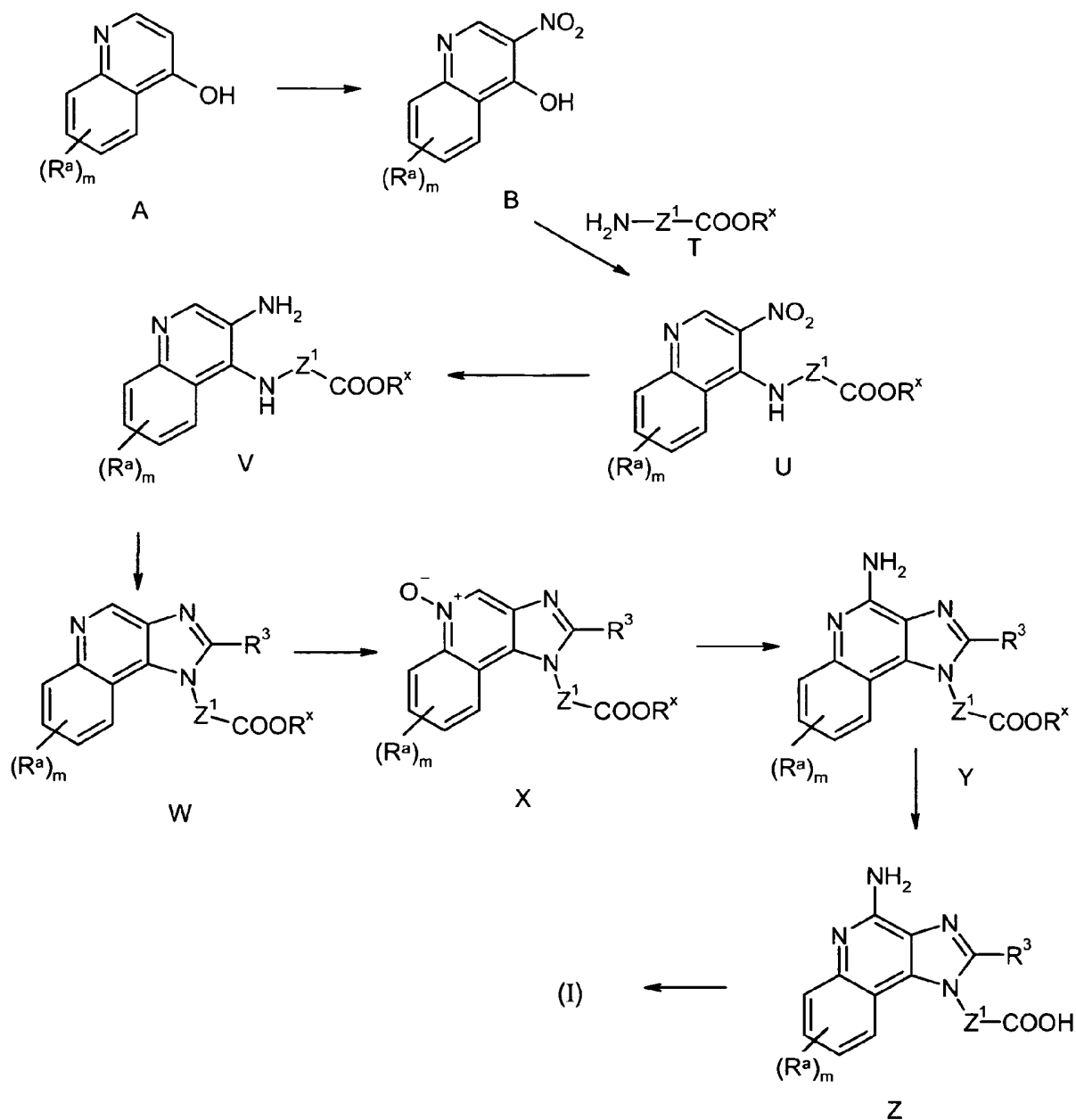
(X)

(XI)

em que L^4 é um grupo abandonante, tal como halo, por exemplo, cloro, e R^5 é definido em relação à fórmula (I). A reacção é apropriadamente realizada num solvente orgânico, tais como acetonitrilo, dimetilformamida e/ou diclorometano opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina. As temperaturas na gama desde 0 a 150 °C são apropriadamente utilizadas.

De modo semelhante, a oxidação dos compostos de fórmula (I) durante o processo (d) acima pode ser realizada sob condições convencionais, por exemplo, por reacção com um agente oxidante, tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzóico ou peróxido de hidrogénio. A reacção é realizada, apropriadamente, num solvente orgânico, tais como diclorometano ou etanol, a temperaturas, por exemplo, na gama de 0-40 °C.

Os compostos de fórmula (IX) acima, em que X^4 é um ácido activado, tal como um cloreto ácido, são apropriadamente preparados por uma reacção como apresentada no Esquema C.



Esquema C

As condições utilizadas para as reacções mostradas no Esquema C são geralmente semelhantes àsquelas utilizadas em passos análogos no Esquema B. Um composto de fórmula Y pode ser convertido num composto de fórmula Z com uma base, tal como hidróxido de lítio ou sódio, num solvente adequado, tais como tetra-hidrofurano ou metanol e água. Alternativamente, o éster pode ser hidrolisado sob condições acídicas, tal como HCl aquoso, de um modo preferido, a temperatura elevada. Um composto de fórmula (I) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula (Z) através de activação do ácido a um halogeneto de acilo, tal como cloreto, com um reagente, tal como cloreto de tionilo, depois tratado com um composto de fórmula (III). A formação do cloreto ácido pode ser convenientemente realizada de forma pura ou num solvente orgânico, tal como diclorometano, a uma temperatura, por exemplo, na gama desde 0 a 80 °C. O ácido activado é depois tratado com um composto de fórmula (III), a reacção pode ser convenientemente realizada num solvente orgânico, tais como tetra-hidrofurano ou dimetilformamida, com uma base, tal como trietilamina, a uma temperatura, por exemplo, na gama desde 0 a 80 °C. Alternativamente o ácido pode ser activado com um agente de acoplamento, tais como hexafluorofosfato de 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida ou benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfónio.

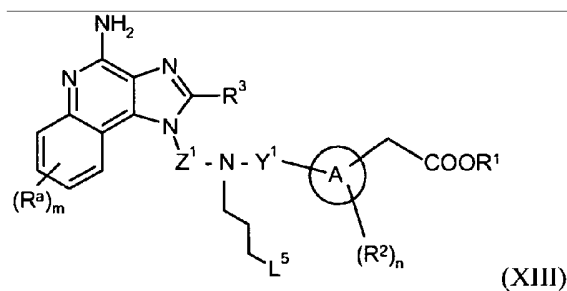
Os compostos de fórmula (IX) acima, em que X^4 é SO_2Cl podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula (II) com sulfito de sódio, depois tratamento do sulfonato com um reagente de cloração, tais como cloreto de tionilo ou pentacloreto de fósforo para produzir o cloreto de sulfonilo. O cloreto de sulfonilo pode depois ser feito reagir com um composto de fórmula (III), para produzir um composto de fórmula (I). A reacção pode ser convenientemente realizada num solvente orgânico, tais como tetra-hidrofurano ou diclorometano, com uma

base, tal como trietilamina, a uma temperatura, por exemplo, na gama desde 0 a 80 °C.

Um composto de fórmula (I), em que X^1 é NR^5 e R^5 é hidrogénio pode ser convertido num composto correspondente de fórmula (I) em que R^5 é $-COCH_2NR^7R^8$ por reacção com cloreto de cloroacetilo, seguida por uma amina de fórmula R^7R^8NH em que R^7 e R^8 são como acima definidos. A primeira fase é, apropriadamente, realizada num solvente orgânico, tais como diclorometano ou acetonitrilo, com um equivalente de cloreto de cloroacetilo. As temperaturas na gama desde 0 °C a 50 °C são apropriadamente utilizadas. Na segunda fase, a reacção é apropriadamente realizada num solvente orgânico, tais como diclorometano ou acetonitrilo, com excesso de uma amina R^7R^8NH . As temperaturas na gama desde 0 °C a 100 °C são apropriadamente utilizadas.

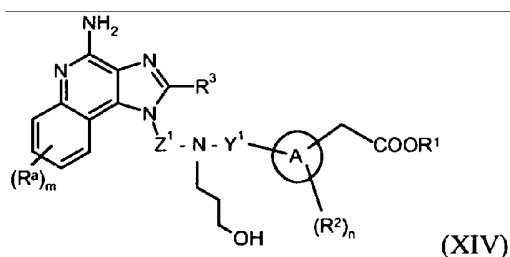
Um composto de fórmula (I) em que X^1 é NR^5 e R^5 é hidrogénio pode também ser convertido num composto correspondente de fórmula (I) em que R^5 é um grupo alquilo C_1-C_6 (e. g., propilo) substituído com NR^7R^8 por reacção com um composto de fórmula (XX), $L^{10}-R^5$, em que L^{10} é um grupo abandonante, tal como halo, por exemplo, cloro e R^5 é como acima definido. A reacção é apropriadamente realizada num solvente orgânico, tais como dimetilformaldeído ou acetonitrilo, de um modo preferido, com um equivalente do composto de fórmula (XX) opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, e um sal, tal como iodeto de sódio ou iodeto de potássio. As temperaturas na gama desde 0 °C a 100 °C são apropriadamente utilizadas.

Um composto de fórmula (I), em que X^1 é NR^5 e R^5 é um grupo alquilo C_1-C_6 (e. g., propilo) substituído com NR^7R^8 , pode também ser preparado através de reacção de um composto de fórmula (XIII)



em que L^5 é um grupo abandonante, por exemplo, cloro ou um mesilato e m , R^a , R^1 , n , R^2 , R^3 , A , Z^1 e Y^1 são como definidos acima, com uma amina de fórmula (XXI), R^7R^8NH , em que R^7 e R^8 são como acima definidos. A reacção pode ser realizada utilizando um excesso da amina R^7R^8NH num solvente orgânico, tais como DMF ou dioxano, a uma temperatura na gama de, por exemplo, 40 °C-150 °C. Pode ser utilizado na reacção iodeto de sódio como um aditivo.

Um composto de fórmula (XIII) pode ser preparado a partir de um composto correspondente de fórmula (XIV)



O álcool pode ser convertido num grupo abandonante utilizando métodos convencionais, por exemplo, através de reacção com cloreto de tionilo num solvente apropriado, tal como DCM, a uma temperatura desde 20-100 °C.

Um composto de fórmula (XIV) pode ser formado utilizando a via no esquema A e a química acima.

Os compostos de fórmulas (III), (V), (VII), (VIII), A, (XII), (XX) e (XXI) são compostos conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos através de métodos convencionais.

Deve ser entendido pelos especialistas na técnica que nos processos da presente invenção, determinados grupos funcionais, tais como grupos hidroxilo ou amino nos reagentes, podem necessitar de serem protegidos através de grupos protectores. Assim, a preparação dos compostos de fórmula (I) pode envolver, numa fase apropriada, a remoção de um ou mais grupos protectores.

A protecção e desprotecção de grupos funcionais é descrita em "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) e "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Os compostos de fórmula (I) acima podem ser convertidos num seu sal farmaceuticamente aceitável, de um modo preferido, um sal da adição de ácido, tais como um cloridrato, bromidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanossulfonato ou *p*-toluenossulfonato. Os sais preferidos incluem sais de ácido dimetanossulfónico, monossacarina, dissacarina, ácido di-1-hidroxí-2-naftóico (di-xinafoato), ácido dibenzenossulfónico (di-besilato), ácido mandélico e fumárico.

Os compostos de fórmula (I) são capazes de existir em formas estereoisoméricas. Será entendido que a invenção abrange a utilização de todos os isómeros geométricos e ópticos (incluindo atropisómeros) dos compostos de fórmula (I) e as suas misturas,

incluindo racematos. A utilização de tautómeros e suas misturas também forma um aspecto da presente invenção. As formas enantiomericamente puras são particularmente desejadas.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis têm actividade como produtos farmacêuticos, em particular como moduladores da actividade do receptor de tipo Toll (especialmente TLR7), e podem ser assim utilizados no tratamento de:

1. tracto respiratório: doenças obstrutivas das vias aéreas incluindo: asma, incluindo asma brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, induzida por exercício, induzida por fármaco (incluindo induzida por aspirina e NSAID) e induzida por pó, intermitente e persistente e de todas as gravidades, e outras causas de hiper-responsividade das vias aéreas; doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD); bronquite, incluindo bronquite infecciosa e eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrose cística; sarcoidose; pulmão do agricultor e doenças relacionadas; pneumonite de hipersensibilidade; fibrose pulmonar, incluindo alveolite fibrosante criptogénica, pneumonias intersticiais idiopáticas, terapia antineoplásica que complica a fibrose e infecção crónica, incluindo tuberculose e aspergilose e outras infecções fúngicas; complicações do transplante pulmonar; distúrbios vasculíticos e trombóticos da vasculatura pulmonar e hipertensão pulmonar; actividade antitússica incluindo tratamento da tosse crónica associada com estados inflamatórios e secretórios das vias aéreas, e tosse iatrogénica; rinite aguda e crónica incluindo rinite medicamentosa, e rinite vasomotora; rinite alérgica sazonal e perene incluindo rinite nervosa (febre dos fenos); polipose nasal; infecção viral aguda incluindo a constipação comum, e

infecção devido ao vírus sincicial respiratório, gripe, coronavírus (incluindo SARS) e adenovírus;

2. pele: psoríase, dermatite atópica, dermatite de contacto ou outras dermatoses eczematosas, e reacções de hipersensibilidade de tipo retardadas; fito- e fotodermatite; dermatite seborreica, dermatite herpetiforme, líquen plano, líquen escleroso e atrófico, pioderma gangrenoso, sarcóide da pele, lúpus eritematoso discóide, pênfigo, penfigóide, epidermólise bolhosa, urticária, angioedema, vasculites, eritemas tóxicos, eosinofilias cutâneas, alopecia areata, calvície de padrão masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulite, infecciosa e não infecciosa; paniculite; linfomas cutâneos, cancro da pele não-melanoma e outras lesões displásicas; distúrbios induzidos por fármacos incluindo erupções por medicamentos;

3. olhos: blefarite; conjuntivite, incluindo conjuntivite alérgica perene e sazonal; irite; uveíte anterior e posterior; coroidite; distúrbios auto-imunes, degenerativos ou inflamatórios que afectam a retina; oftalmite incluindo oftalmite simpática; sarcoidose; infecções incluindo virais, fúngicas e bacterianas;

4. genito-urinário: nefrite incluindo intersticial e glomerulonefrite; síndrome nefrótico; cistite incluindo cistite (intersticial) aguda e crónica e ulcera de Hunner; uretrite aguda e crónica, prostatite, epididimite, ooforite e salpingite; vulvovaginite; Doença de Peyronie; disfunção erétil (masculina e feminina);

5. rejeição de aloenxerto: aguda e crónica após, por exemplo, transplante de rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pele

ou córnea ou após transfusão sanguínea; ou doença crónica de hospedeiro contra enxerto;

6. outros distúrbios alérgicos e auto-imunes incluindo artrite reumatóide, síndrome do intestino irritável, lúpus eritematoso sistémico, esclerose múltipla, tiroidite de Hashimoto, doença de Graves, doença de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fasciite eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolipídica e síndrome de Sazari;

7. oncologia: tratamento de cancros comuns incluindo tumores da próstata, mama, pulmão, ovário, pancreático, intestino e cólon, estômago, pele e cérebro e malignidades que afectam a medula óssea (incluindo leucemias) e sistemas linfoproliferativos, tais como linfoma de Hodgkin e não Hodgkin; incluindo a prevenção e tratamento de doença metastática e recidivas tumorais, e síndromes paraneoplásicas; e,

8. doenças infecciosas: doenças virais, tais como verrugas genitais, verrugas comuns, verrugas plantares, hepatite B, hepatite C, vírus herpes simplex, molusco contagioso, varíola, vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus do papiloma humano (HPV), citomegalovírus (CMV), vírus de varicela zoster (VZV), rinovírus, adenovírus, coronavírus, gripe, paragripe; doenças bacterianas, tais como tuberculose e mycobacterium avium, lepra; outras doenças infecciosas, tais como doenças fúngicas, clamídia, candida, aspergilo, meningite criptocócica, pneumocystis carinii, criptosporidiose, histoplasmosse, toxoplasmosse, infecção por tripanossoma e leishmania.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis têm propriedades de *antefármaco*. Um *antefármaco* é definido como um derivado sintético activo que é concebido para

sofrer biotransformações numa forma menos activa prontamente excretável após entrada na circulação sistémica, minimizando assim efeitos secundários sistémicos. Assim, após administração, um composto da invenção é rapidamente degradado enzimaticamente para originar um produto de degradação que tem um efeito clínico substancialmente reduzido. Um efeito médico como aqui definido significa uma actividade farmacológica do composto da invenção, incluindo actividade de indução especificamente de interferão e/ou supressão da actividade de produção de IL-4/IL-5.

O efeito médico do produto de degradação é, de um modo preferido, 10 vezes, de um modo mais preferido, 100 vezes menos do que aquele do composto da invenção (*i. e.*, composto parental).

A actividade farmacológica pode ser medida utilizando métodos conhecidos na técnica, de um modo preferido, utilizando métodos de avaliação *in vitro*, tais como kits de ELISA comercialmente disponíveis, ou o ensaio biológico descrito no Exemplo 7 da presente descrição.

Assim, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, como aqui definido anteriormente, para utilização em terapia.

Num aspecto adicional, a presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, como aqui definido anteriormente, no fabrico de um medicamento para utilização em terapia.

no Contexto da presente descrição, o termo "terapia" inclui também "profilaxia", salvo indicações específicas em contrário.

Os termos “terapêutico” e “terapeuticamente” devem ser interpretados em conformidade.

Espera-se que a profilaxia seja particularmente relevante no tratamento de pessoas que sofreram de um episódio prévio ou que são então consideradas como tendo risco acrescido para a doença ou estado em questão. As pessoas em risco de desenvolver uma doença ou estado particular incluem, genericamente, aquelas que têm um historial familiar da doença ou estado, ou aquelas que foram identificadas por teste ou rastreio genético como sendo particularmente susceptíveis a desenvolver a doença ou estado.

Em particular, os compostos da invenção podem ser utilizados no tratamento de asma, COPD, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, cancro, hepatite B, hepatite C, HIV, HPV, infecções bacterianas e dermatose.

O tratamento anticancerígeno aqui definido anteriormente pode ser aplicado como uma monoterapia ou pode envolver, além do composto da invenção, cirurgia ou radioterapia convencional ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes antitumorais:-

(i) outros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos e suas combinações, como utilizados em oncologia clínica, tais como agentes alquilantes (por exemplo, cis-platina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de azoto, melfalano, clorambucilo, busulfano, temozolamida e nitrosoureas); antimetabolitos (por exemplo, gencitabina e antifolatos, tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo e tegafur, raltitrexado, metotrexato, arabinósido de citosina, e hidroxiureia); antibióticos antitumorais (por exemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina,

daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides de vinca como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina e taxóides como taxol e taxotere e inibidores de polocinase); e inibidores da topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas como etopósido e tenipósido, amsacrina, topotecano e camptotecina);

(ii) agentes citostáticos, tais como antiestrogénios (por exemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), antiandrogénicos (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina e buserelina), progestogénios (por exemplo, acetato de megestrol), inibidores da aromatase (por exemplo, anastrozole, letrozole, vorazole e exemestano) e inibidores da 5 α -redutase, tal como finasterida;

(iii) agentes anti-invasão (por exemplo, inibidores da família da c-Src cinase como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetra-hidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Pedido de Patente Internacional WO 01/94341) e N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazole-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661), e inibidores de metaloproteinasas como marimastat, inibidores da função do receptor do activador do plasminogénio da urocinase ou anticorpos para a Heparanase);

(iv) inibidores da função do factor de crescimento: por exemplo, tais inibidores incluem anticorpos de factor de crescimento e anticorpos de receptor do factor de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], o anticorpo

anti-EGFR panitumumab, o anticorpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] e quaisquer anticorpos de factor de crescimento ou de receptor do factor de crescimento divulgados por Stern *et al.* Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); tais inibidores incluem também inibidores de tirosina cinase, por exemplo, inibidores da família do factor de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores de tirosina cinase da família EGFR, tais como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI1033), inibidores da tirosina cinase de erbB2, tal como lapatinib, inibidores da família do factor de crescimento do hepatócito, inibidores da família do factor de crescimento derivado de plaquetas, tal como imatinib, inibidores de serina/treonina cinases (por exemplo, inibidores da sinalização de Ras/Raf, tal como inibidores da farnesil transferase, por exemplo, sorafenib (BAY 43-9006)), inibidores da sinalização celular através de cinases de MEK e/ou AKT, inibidores da família do factor de crescimento do hepatócito, inibidores de c-kit, inibidores da cinase de abl, inibidores da cinase do receptor de IGF (factor de crescimento de tipo insulina); inibidores da aurora cinase (por exemplo, AZD1152, F739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 e AX39459) e inibidores de cinase dependente de ciclina, tais como inibidores de CDK2 e/ou CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos, tais como aqueles que inibem os efeitos do factor de crescimento endotelial vascular, [por exemplo, o anticorpo anti-factor de crescimento celular endotelial vascular bevacizumab (Avastin™) e inibidores da tirosina cinase do receptor de VEGF, tais como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-

quinazolina (ZD6474; Exemplo 2 no documento WO 01/32651), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Exemplo 240 no documento WO 00/47212), vatalanib (PTK787; documento WO 98/35985) e SU11248 (sunitinib; documento WO 01/60814), compostos tais como aqueles divulgados nos Pedidos de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354 e compostos que funcionam através de outros mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$ e angiostatina)];

(vi) agentes de lesão vascular, tal como Combretastatina A4 e compostos divulgados nos Pedidos de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

(vii) terapias anti-sentido, por exemplo, aqueles que são dirigidos aos alvos acima listados, tal como ISIS 2503, um anti-sentido anti-ras;

(viii) abordagens de terapia génica incluindo, por exemplo, abordagens para substituir genes aberrantes, tais como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, abordagens de GDEPT (terapia de profármaco enzimático dirigida a gene) tais como aquelas utilizando citosina desaminase, timidina cinase ou uma enzima nitrorreductase bacteriana e abordagens para aumentar a tolerância do doente à quimioterapia ou radioterapia, tal como terapia génica de resistência a multifármacos; e

(ix) abordagens de imunoterapia incluindo, por exemplo, abordagens *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade de células tumorais do doente, tal como transfecção com citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou factor estimulador

de colónias de granulócito-macrófago, abordagens para diminuir a anergia de células T, abordagens utilizando células imunes transfectadas, tais como células dendríticas transfectadas com citocina, abordagens utilizando linhas de células tumorais transfectadas com citocina e abordagens utilizando anticorpos anti-idiotípicos.

É ainda divulgado um método de tratamento, ou para reduzir o risco, de uma doença ou estado obstrutivo das vias aéreas (e. g., asma ou COPD) que compreende a administração a um doente com a sua necessidade, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente.

Para as utilizações terapêuticas acima mencionadas, a dosagem administrada irá, naturalmente, variar com o composto utilizado, o modo de administração, o tratamento desejado e o distúrbio indicado. Por exemplo, a dosagem diária do composto da invenção, se inalado, pode ser na gama desde 0,05 microgramas por quilograma de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 microgramas por quilograma de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). Alternativamente, se o composto for administrado oralmente, então a dosagem diária do composto da invenção pode ser na gama desde 0,01 micrograma por quilograma de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 miligramas por quilograma de peso corporal (mg/kg).

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser utilizados isoladamente, mas serão geralmente administrados na forma de uma composição farmacêutica, em que o composto/sal de fórmula (I) (ingrediente activo) está em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Os processos convencionais para a selecção e preparação de formulações farmacêuticas adequadas são

descritos em, por exemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá compreender, de um modo preferido, desde 0,05 a 99%p (percentagem em peso), de um modo mais preferido, desde 0,05 a 80%p, de um modo ainda mais preferido, desde 0,10 a 70%p e, de um modo ainda mais preferido, desde 0,10 a 50%p, do ingrediente activo, sendo todas as percentagens em peso baseadas na composição total.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção proporciona ainda um processo para a preparação de uma composição farmacêutica da invenção que compreende misturar um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como aqui definido anteriormente, com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas podem ser administradas topicamente (e. g., à pele ou aos pulmões e/ou às vias aéreas) na forma, e. g., de cremes, soluções, suspensões, aerossóis de heptafluoroalcano (HFA) e formulações de pó seco, por exemplo, formulações no dispositivo de inalação conhecido como o Turbuhaler®; ou sistemicamente, e. g., por administração oral na forma de comprimidos, cápsulas, xaropes, pós ou granulados; ou por administração parentérica na forma de uma solução, suspensão ou emulsão estéril para injeção (incluindo intravenosa,

subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão); ou por administração rectal na forma de supositórios.

As formulações de pó seco e de aerossóis pressurizados de HFA dos compostos da invenção (incluindo sais farmacologicamente aceitáveis) podem ser administradas por inalação oral ou nasal. Para inalação, o composto é desejavelmente dividido finamente. O composto dividido finamente tem, de um modo preferido, um diâmetro mediano de massa de menos de 10 micrómetros (μm), e pode ser suspenso numa mistura propulsora com o auxílio de um dispersante, tais como um ácido gordo $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ ou um seu sal, (por exemplo, ácido oleico), um sal biliar, um fosfolípido, um sacárido de alquilo, um tensioactivo perfluorado ou polietoxilado ou outro dispersante farmacologicamente aceitável.

Os compostos da invenção podem também ser administrados por meio de um inalador de pó seco. O inalador pode ser um inalador de dose única ou multidose e pode ser um inalador de pó seco accionado por inspiração.

Uma possibilidade é misturar o composto finamente dividido da invenção com uma substância veículo, por exemplo, um mono-, di- ou polissacárido, álcool de açúcar ou outro poliol. Os veículos adequados são açúcares, por exemplo, lactose, glucose, rafinose, melezitose, lactitol, maltitol, trealose, sacarose, manitol; e amido. Alternativamente, o composto finamente dividido pode ser revestido por outra substância. A mistura de pó pode também ser dispensada em cápsulas de gelatina dura, cada contendo a dose desejada do composto activo.

Uma outra possibilidade é processar o pó finamente dividido em esferas que se quebram durante o processo de inalação. Este pó em esferas pode ser cheio num reservatório de fármaco de um

inalador multidoso, por exemplo, aquele conhecido como Turbuhaler® em que uma unidade de dosagem mede a dose desejada que é depois inalada pelo doente. Com este sistema, o ingrediente activo, com ou sem uma substância veículo, é distribuído ao doente.

Para administração oral, o composto da invenção pode ser misturado com um adjuvante ou veículo, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol; um amido, por exemplo, amido de batata, amido de milho ou amilopectina; um derivado de celulose; um aglutinante, por exemplo, gelatina ou polivinilpirrolidona; e/ou um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, polietilenoglicol, uma cera, parafina e semelhantes, e depois prensado em comprimidos. Se forem requeridos comprimidos revestidos, os núcleos, preparados como acima descrito, podem ser revestidos de uma solução concentrada de açúcar que pode conter, por exemplo, goma-arábica, gelatina, talco e dióxido de titânio. Alternativamente, o comprimido pode ser revestido com um polímero adequado dissolvido num solvente orgânico prontamente volátil.

Para a preparação de cápsulas de gelatina mole, o composto da invenção pode ser misturado, por exemplo, com um óleo vegetal ou polietilenoglicol. As cápsulas de gelatina dura podem conter granulados do composto, utilizando também os excipientes acima mencionados para comprimidos. Também formulações líquidas ou semissólidas do composto da invenção podem ser cheias em cápsulas de gelatina dura.

As preparações líquidas para aplicação oral podem ser na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções contendo o composto da invenção, sendo equilibradas com açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol e propilenoglicol.

Opcionalmente tais preparações líquidas podem conter agentes corantes, agentes aromatizantes, sacarina e/ou carboximetilcelulose como um agente espessante ou outros excipientes conhecidos dos especialistas na técnica.

Os compostos da invenção podem também ser administrados em conjunto com outros compostos utilizados para o tratamento dos estados acima.

São divulgadas terapias de combinação em que um composto da invenção ou uma composição ou formulação farmacêutica compreendendo um composto da invenção é administrado simultânea ou sequencialmente ou como uma preparação combinada, com um ou mais agentes terapêuticos, para o tratamento de um ou mais estados listados.

Em particular, para o tratamento de doenças inflamatórias COPD, asma e rinite alérgica, os compostos da invenção podem ser combinados com agentes, tal como inibidores do factor alfa de necrose tumoral (TNF-alfa), tais como anticorpos monoclonais anti-TNF (por exemplo, Remicade, CDP-870 e adalimumab) e moléculas de imunoglobulina do receptor de TNF (tal como Enbrel); inibidores da ciclo-oxigenase COX-1/COX-2 não selectivos aplicados topicamente ou sistemicamente (tais como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos, tais como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tais como ácido mefenâmico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas, tal como fenilbutazona, salicilatos, tal como aspirina), inibidores da COX-2 (tais como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib e etoricoxib); glucocorticosteróides (administrados por vias tópicas, orais, intramusculares, intravenosas ou intra-articulares); metotrexato, lefunomida; hidroxicloroquina,

d-penicilamina, auranofina ou outras preparações parentéricas ou orais de ouro.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção e de um inibidor da biossíntese de leucotrieno, inibidor de 5-lipoxigenase (5-LO) ou antagonista da proteína activadora da 5-lipoxigenase (FLAP), tais como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; uma N-(5-substituída)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-*terc*-butilfenol-hidrazonas; metoxitetra-hidropiranos, tais como Zeneca ZD-2138; o composto SB-210661; um composto de 2-cianonaftaleno substituído com piridinilo, tal como L-739,010; um composto de 2-cianoquinolina, tal como L-746,530; ou um composto de indole ou quinolina, tais como MK-591, MK-886 e BAY x 1005.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção e de um antagonista do receptor para leucotrienos (LT B₄, LTC₄, LTD₄ e LTE₄) seleccionado do grupo consistindo da fenotiazina-3-*ls*, tal como L-651,392; compostos de amidino, tal como CGS-25019c; benzoxalaminas, tal como ontazolast; benzenocarboximidamidas, tal como BIIL 284/260; e compostos tais como zafirlucaste, ablucaste, montelucaste, pranlucaste, verlucaste (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralucaste (CGP 45715A) e BAY x 7195.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção e de um inibidor da fosfodiesterase (PDE), tal como uma metilxantanina incluindo teofilina e aminofilina; um inibidor selectivo de isoenzimas de PDE incluindo um inibidor da PDE₄, um inibidor da isoforma PDE_{4D} ou um inibidor da PDE₅.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção e de um antagonista do receptor de histamina de tipo 1, tais como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizole, azelastina, levocabastina, clorofeniramina, prometazina, ciclizina ou mizolastina; aplicada oralmente, topicamente ou parentericamente.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção e de um antagonista do receptor de histamina de tipo 2 gastroprotector.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção e de um antagonista do receptor de histamina de tipo 4.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção e de um agente simpatomimético vasoconstrictor agonista do adrenorreceptor alfa-1/alfa-2, tais como propil-hexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, cloridrato de nafazolina, cloridrato de oximetazolina, cloridrato de tetra-hidrozolina, cloridrato de xilometazolina, cloridrato de tramazolina ou cloridrato de etilnorepinefrina.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção e de um agente anticolinérgico, incluindo antagonistas do receptor muscarínico (M1, M2 e M3), tais como atropina, hioscina, glicopirrolato, brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio, brometo de oxitrópio, pirenzepina ou telenzepina.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção em conjunto com um agonista beta-adrenorreceptor (incluindo subtipos 1-4 do receptor beta), tais como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol e pirbuterol.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção e de uma cromona, tais como cromoglicato de sódio ou nedocromilo sódico.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção em conjunto com um mimético do factor de crescimento de tipo insulina tipo I (IGF-1).

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção e de um glucocorticóide, tais como flunisolida, acetonido de triancinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção em conjunto com um inibidor de metaloprotease da matriz (MMP), i. e., as estromelisinas, as collagenases e as gelatinases, assim como agrecanase; especialmente collagenase-1 (MMP-1), collagenase-2 (MMP-8), collagenase-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10) e estromelisina-3 (MMP-11) e MMP-9 e MMP-12.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção em conjunto com

moduladores da função do receptor de quimocina, tais como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 e CCR11 (para a família C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5 (para a família C-X-C) e CX3CR1 para a família C-X3-C.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção em conjunto com uma citocina ou um modulador da função da citocina, incluindo alfa-, beta- e gama-interferão; interleucinas (IL) incluindo IL1 a 15, e antagonistas ou inibidores de interleucina, incluindo agentes que actuam nas vias de sinalização de citocina.

A presente invenção refere-se ainda, adicionalmente, à combinação de um composto da invenção em conjunto com uma imunoglobulina (Ig) ou preparação de Ig ou um antagonista ou anticorpo que modula a função de Ig, tal como anti-IgE (omalizumab).

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção e de outro agente anti-inflamatório sistémico ou aplicado topicamente, tais como talidomida ou um seu derivado, um retinóide, um ditranol ou um calcipotriol.

A presente invenção refere-se adicionalmente à combinação de um composto da invenção em conjunto com um agente antibacteriano, tais como derivados de penicilina, uma tetraciclina, um macrólide, uma beta-lactama, uma fluoroquinolona, metronidazole, um aminoglicósido inalado; um agente antiviral incluindo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir e oseltamavir; um inibidor de protease, tais como indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir; um inibidor

nucleósido da transcriptase reversa, tais como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina ou zidovudina; ou um inibidor não nucleósido da transcriptase reversa, tais como nevirapina ou efavirenz.

Um composto da invenção pode também ser utilizado em combinação com um agente terapêutico existente para o tratamento do cancro, por exemplo, os agentes adequados incluem:

(i) um fármaco antiproliferativo/antineoplásico ou uma sua combinação, como utilizado em oncologia clínica, tais como um agente alquilante (por exemplo, cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de azoto, melfalano, clorambucilo, bussulfano ou nitrossourea); um antimetabolito (por exemplo, um antifolato, tais como uma fluoropirimidina como 5-fluorouracilo ou tegafur, raltitrexedo, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiureia, gencitabina ou paclitaxel); um antibiótico antitumoral (por exemplo, uma antraciclina, tais como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina ou mitramicina); um agente antimitótico (por exemplo, um alcalóide de vinca, tais como vincristina, vinblastina, vindesina ou vinorelbina, ou um taxóide, tais como taxol ou taxotere); ou um inibidor da topoisomerase (por exemplo, uma epipodofilotoxina, tais como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecano ou camptotecina);

(ii) um agente citostático, tal como um antiestrogénio (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno ou iodoxifeno), um regulador negativo do receptor de estrogénio (por exemplo, fulvestrant), um antiandrogénio (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida ou acetato de ciproterona), um antagonista de LHRH ou agonista de LHRH (por exemplo,

goserelina, leuprorelina ou buserelina), um progestogénio (por exemplo, acetato de megestrol), um inibidor da aromatase (por exemplo, anastrozole, letrozole, vorazole ou exemestano) ou um inibidor da 5 α -redutase, tal como finasterida;

(iii) um agente que inibe a invasão da célula cancerígena (por exemplo, um inibidor de metaloproteínase como marimastat ou um inibidor da função do receptor do activador do plasminogénio da urocinase);

(iv) um inibidor da função do factor de crescimento, por exemplo: um anticorpo do factor de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab ou o anticorpo anti-erbbl1 cetuximab [C225]), um inibidor da farnesil transferase, um inibidor da tirosina cinase ou um inibidor da serina/treonina cinase, um inibidor da família do factor de crescimento epidérmico (por exemplo, um inibidor da tirosina cinase da família EGFR, tais como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) ou 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), um inibidor da família do factor de crescimento derivado de plaquetas ou um inibidor da família do factor de crescimento do hepatócito;

(v) um agente antiangiogénico, tal como um que inibe os efeitos do factor de crescimento endotelial vascular (por exemplo, o anticorpo anti-factor de crescimento celular endotelial vascular bevacizumab, um composto divulgado nos documentos WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32 856 ou WO 98/13354) ou um composto que funciona por outro mecanismo (por exemplo, linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$ e angiostatina);

(vi) um agente de lesão vascular, tal como combretastatina A4, ou um composto divulgado nos documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 ou WO 02/08213;

(vii) um agente utilizado em terapia anti-sentido, por exemplo, um dirigido a um dos alvos acima listados, tal como ISIS 2503, um anti-sentido anti-ras;

(viii) um agente utilizado numa abordagem de terapia génica, por exemplo, abordagens para substituir genes aberrantes, tais como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, abordagens de GDEPT (terapia de profármaco enzimático dirigida a gene) tais como aquelas utilizando citosina desaminase, timidina cinase ou uma enzima nitrorreductase bacteriana e abordagens para aumentar a tolerância do doente à quimioterapia ou radioterapia, tal como terapia génica de resistência a multifármacos; ou

(ix) um agente utilizado numa abordagem imunoterapêutica, por exemplo, abordagens *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade de células tumorais do doente, tais como transfecção com citocinas, tais como interleucina 2, interleucina 4 ou factor estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos, abordagens para diminuir a anergia de células T, abordagens utilizando células imunes transfectadas, tais como células dendríticas transfectadas com citocina, abordagens utilizando linhas de células tumorais transfectadas com citocina e abordagens utilizando anticorpos anti-idiotípicos.

Breve descrição das figuras

As Figuras 1A e 1B mostram o padrão de XRPD e os dados para o 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de monossacarina descrito no Exemplo 75.

As Figuras 2A e 2B mostram o padrão de XRPD e os dados para o 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de dissacarina descrito no Exemplo 76.

As Figuras 3A e 3B mostram o padrão de XRPD e os dados para o 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, polimorfo do sal de ácido di 1-hidroxi-2-naftóico descrito no Exemplo 77.

As Figuras 3C e 3D mostram o padrão de XRPD e os dados para o 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, polimorfo B do sal de ácido di 1-hidroxi-2-naftóico descrito no Exemplo 77.

As Figuras 4A e 4B mostram o padrão de XRPD e os dados para o 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de ácido dibenzenossulfônico descrito no Exemplo 78.

As Figuras 5A e 5B mostram o padrão de XRPD e os dados para o 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de ácido mandélico descrito no Exemplo 79.

As Figuras 6A e 6B mostram o padrão de XRPD e os dados para o 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de ácido fumárico descrito no Exemplo 80.

As Figuras 7A e 7B mostram o padrão de XRPD e os dados para o 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, polimorfo A de sal de ácido dimetanossulfônico descrito no Exemplo 81.

As Figuras 7C e 7D mostram o padrão de XRPD e os dados para o 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, polimorfo B de sal de ácido dimetanossulfônico descrito no Exemplo 81.

A presente invenção será adicionalmente explicada com referência aos seguintes exemplos ilustrativos.

Experimental

Salvo indicação em contrário, as soluções orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio. RPHPLC significa HPLC preparativa de fase reversa utilizando colunas Waters Symmetry C8, Xterra, Xbridge ou Phenomenex Gemini utilizando acetonitrilo e acetato de amônio aquoso, amônia, ácido fórmico ou ácido trifluoroacético como o tampão, sempre que apropriado. A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel. Tratamento com SCX significa que a mistura foi absorvida em SCX e eluída com um solvente apropriado, tais como metanol ou acetonitrilo, depois o produto de base livre eluído com amônia aquosa/metanol.

São utilizadas as seguintes abreviaturas;

EtOAc	acetato de etilo
DCM	Diclorometano
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
THF	tetra-hidrofurano
MeOH	Metanol
TFA	ácido trifluoroacético
HCl	cloreto de hidrogénio
K ₂ CO ₃	carbonato de potássio
NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sódio
TEA	Trietilamina
MeCN	Acetonitrilo
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurónio
EDCI	Cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> - etilcarbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazole
t.a.	temperatura ambiente
h	horas
min	minutos
M	molar
MS	espectrometria de massa
PyBop	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1- iloxitripirrolidinofosfónio
APCI	método de ionização química à pressão atmosférica
ESI	método de ionização por electrospray
RMN	Ressonância magnética nuclear

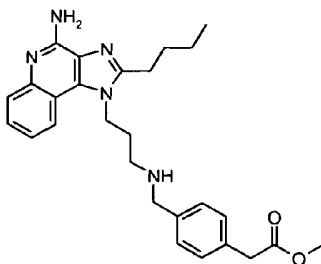
Detalhes Instrumentais:

XRPD - máquina PANalytical CubiX PRO em configuração $\emptyset$ - $\emptyset$ ao longo da gama de varrimento de 2° a 40° com uma exposição de 100 segundos por $0,02^\circ$ de incremento. Os raios X foram produzidos por um tubo de cobre de foco longo-fino funcionando a 45 kV e 40 mA. O comprimento de onda dos raios X de cobre foi de $1,5418 \text{ \AA}$. Os dados foram recolhidos em suportes com zero ruído de fundo nos quais foram colocados $\sim 2 \text{ mg}$ do composto. O suporte foi feito de um único cristal de silício, o qual foi cortado ao longo de um plano não difractante e depois polido num acabamento opticamente plano. Os raios X incidentes sobre esta superfície foram negados pela extinção de Bragg.

Os termogramas de DSC foram medidos utilizando um Calorímetro Diferencial de Varrimento TA Q1000, com cadinhos de alumínio e tampas perfuradas. Os pesos das amostras variaram entre $0,3$ a 5 mg . O processo foi realizado sob um caudal de azoto gasoso (50 mL/min) e a temperatura estudada desde 25 a 300°C , a uma taxa constante de aumento de temperatura de 10°C por minuto.

Exemplo 1

2-(4-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-propilamino)metil)fenil)acetato de metilo



(i) 3-Nitroquinolin-4-ol

4-Hidroxiquinolina (22,2 g) e ácido propiônico (200 mL) foram combinados e aquecidos a 125 °C. Ácido nítrico (21,5 mL) foi adicionado, gota a gota, durante 1,5 h. A mistura de reação foi agitada à temperatura de refluxo durante mais 15 min e arrefecida até à t.a. A mistura foi diluída com etanol e o sólido foi recolhido por filtração em vácuo. O sólido foi lavado com etanol, água depois etanol. O resíduo foi submetido a refluxo em etanol e a mistura quente foi filtrada e seca para produzir o composto do subtítulo. Rendimento: 22 g

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6) 13,00 (1H, s), 9,19 (1H, s), 8,26 (1H, m), 7,81 (1H, ddd), 7,75-7,71 (1H, m), 7,53 (1H, ddd)

(ii) *terc*-{3-[(3-Nitroquinolin-4-il)amino]propil}carbamato de butilo

A uma solução agitada de 3-nitroquinolin-4-ol (8,15 g) em DCM (100 mL) foram adicionados DMF (3,33 mL) e cloreto de

tionilo (3,47 mL) e a mistura de reacção foi submetida a refluxo durante 2,5 h, quando todos os sólidos se dissolveram. A solução foi arrefecida até 0 °C e uma solução de éster *terc*-butílico de ácido (3-aminopropil)-carbâmico (8,3 g) e Et₃N (6,5 mL) em DCM (20 mL) foi adicionada, gota a gota. A mistura de reacção foi agitada de um dia para o outro, depois vertida numa solução saturada de bicarbonato de sódio e o produto extraído utilizando DCM. A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina, água, seca, filtrada e os solventes evaporados. O resíduo foi triturado com éter dietílico para produzir o composto do subtítulo (13 g).

RMN de ¹H δ (CDCl₃) 9,66 (1H, s), 9,36 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,77 (1H, t), 7,49 (1H, ddd), 4,65 (1H, s), 4,01 (2H, dd), 3,33 (2H, q), 2,02 (2H, quinteto), 1,40 (9H, s)

MS: APCI (+vo): 347

(iii) *terc*-{3-[(3-Aminoquinolin-4-il)amino]propil}carbamato de butilo

O produto do, passo (ii) (12 g) foi dissolvido em THF seco (250 mL), foi adicionado 1% de catalisador Pt/C (3 g) e a mistura de reacção hidrogenada (pressão de H₂: 3 bar) durante 72 h à t.a. O produto foi filtrado através de um papel de filtro de fibra de vidro e purificado através de uma coluna de óxido de alumínio neutro eluindo com 4% de MeOH em DCM e purificado adicionalmente através de RPHPLC para produzir o composto do subtítulo, rendimento 1,3 g.

RMN de ^1H δ (CD_3OD) 8,34 (1H, s), 8,09-8,02 (1H, m), 7,80-7,74 (1H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 3,34-3,30 (2H, m), 3,21-3,10 (2H, m), 1,78-1,67 (2H, m), 1,42 (9H, s)

**(iv) [3-(2-Butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]-
carbamato de *terc*-butilo**

O produto do, passo (iii) (1,23 g) foi dissolvido em NMP (25 mL) e foi adicionado, gota a gota, cloreto de valerilo (0,46 mL). A mistura de reacção foi agitada durante 1,5 h à t.a., aquecida até 50 °C durante 24 h, depois aquecida até 80 °C durante 2 dias. O solvente foi evaporado e a mistura de reacção vertida em DCM. O precipitado sólido foi removido por filtração e o filtrado foi purificado em sílica eluindo com 10% de MeOH em DCM para produzir o composto do subtítulo (0,9 g).

RMN de ^1H δ (CDCl_3) 9,29 (1H, s), 8,28 (1H, dd), 8,20 (1H, d), 7,72-7,59 (2H, m), 4,80-4,69 (1H, m), 4,60 (2H, t), 3,03-2,92 (2H, m), 2,72 (1H, s), 2,21-2,09 (2H, m), 1,57-1,50 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,02 (3H, t) 2H sob o pico de NMP

MS: APCI (+vo): 383

(v) [3-(2-Butil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato de *terc*-butilo

O produto do, passo (iv) (0,9 g) foi dissolvido em DCM (25 mL) e arrefecido até 5 °C. Foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzóico (0,203 g) e a reacção foi deixada a aquecer até à t.a. A mistura de reacção foi agitada durante 2 h,

foi adicionado mais ácido 3-cloroperoxibenzóico (0,30 g) e a mistura de reacção agitada durante mais 2 h. A mistura de reacção foi vertida em solução saturada de bissulfito de sódio, extraída com DCM, seca, filtrada e evaporada para produzir o subtítulo (0,9 g).

MS: APCI (+vo): 399

(vi) [3-(4-Amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato de *terc*-butilo

Foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonilo (0,43 g), em fracções, a uma mistura vigorosamente agitada do produto do, passo (v) (0,9 g) em DCM (25 mL) e solução de hidróxido de amónio (35%, 2,5 mL) a 0 °C. A mistura foi deixada a aquecer até à t.a. durante 2 h, depois submetida a partição entre água/DCM, lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, seca, filtrada e o solvente evaporado. O produto sólido foi triturado com éter dietílico para produzir o composto do subtítulo (0,6 g).

MS: APCI (+vo): 398

(vii) 1-(3-Aminopropil)-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amina

O produto do, passo (vi) (0,6 g) foi dissolvido em DCM (5 mL) e foi adicionado TFA (5 mL). A mistura de reacção foi agitada durante 20 min, os solventes foram evaporados e o

produto purificado através de resina SCX, eluindo com amónia em solução de MeOH (3,5%). Rendimento 380 mg.

RMN de ^1H δ (CDCl_3) 8,06 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,33 (1H, t), 4,59 (2H, t), 3,02-2,80 (4H, m), 2,15-1,97 (2H, m), 1,96-1,77 (2H, m), 1,60-1,41 (2H, m), 1,01 (3H, t).

MS: APCI (+vo): 298

(viii) 2-(4-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo

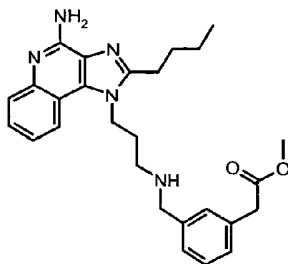
O produto do, passo (vii) (55 mg) foi combinado com (4-formilfenil)acetato de metilo (0,0329 g) e agitado em THF (15 mL) durante 16 h. Foi adicionado boro-hidreto de sódio (0,015 g), seguido por MeOH (3 gotas) e a mistura de reacção foi agitada durante 1 h. A mistura de reacção foi diluída com MeOH e purificada via RPHPLC para produzir o composto do título. Rendimento 17 mg.

RMN de ^1H δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8,12 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,30 (2H, d), 7,23-7,16 (3H, m), 6,41 (2H, s), 4,58 (2H, t), 3,71-3,63 (4H, m), 3,60 (3H, s), 2,93 (2H, t), 2,63-2,57 (2H, m), 2,02- 1,92 (2H, m), 1,83-1,73 (2H, m), 1,47-1,37 (2H, m), 1,00-0,89 (3H, m).

MS: APCI (+vo): 460

Exemplo 2

2-(3-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-propilamino)metil)fenil)acetato de metilo



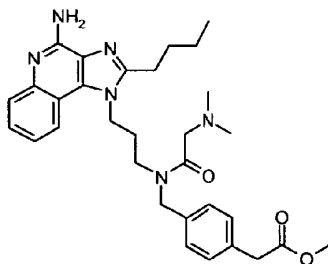
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 1 utilizando (3-formilfenil)acetato de metilo (34 mg), para produzir 13 mg do composto do título como um sólido branco.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6) 8,13 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,28-7,23 (3H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 7,15-7,11 (1H, m), 6,41 (2H, s), 4,62-4,54 (2H, m), 3,69 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,60 (3H, s), 2,94 (2H, t), 2,63-2,58 (2H, m), 2,02-1,91 (2H, m), 1,84-1,73 (2H, m), 1,44 (2H, q), 0,95 (3H, t)

MS: APCI (+vo): 460

Exemplo 3

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

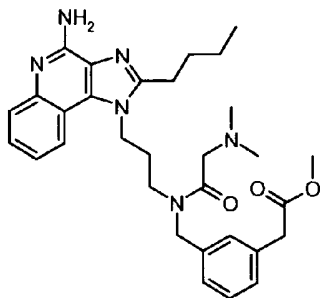


O produto do exemplo 1 (15 mg) foi dissolvido numa mistura de DMF:DCM, 1:1 (5 mL) e foram adicionados sal de cloridrato de cloreto de *N,N*-dimetilglicilo (8 mg) e Et₃N (0,01 mL). A mistura de reacção foi agitada durante 72 h. Foram adicionados mais sal de cloridrato de cloreto de *N,N*-dimetilglicilo (0,050 g) e Et₃N (0,06 mL), a mistura foi agitada durante mais 16 h. O produto foi purificado via RPHPLC.

RMN de ¹H δ (CD₃OD) 8,05-7,96 (1H, m), 7,73-7,66 (1H, m), 7,54-7,45 (1H, m), 7,38-7,29 (1H, m), 7,17-7,01 (4H, m), 4,63-4,45 (4H, m), 3,63 (3H, s), 3,56 (2H, s), 3,51-3,33 (2H, m), 3,01 (1H, s), 2,94-2,85 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,22-2,13 (1H, m), 2,04 (4H, s), 1,88-1,78 (2H, m), 1,52-1,42 (2H, m), 1,35-1,25 (1H, m), 1,00 (3H, s)

MS: APCI (+vo): 545

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-
il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de
metilo

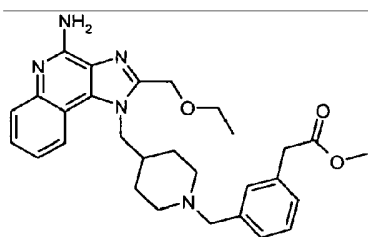


RMN de ^1H δ (CD_3OD) 8,04-7,95 (1H, m), 7,73-7,65 (1H, m), 7,53-7,44 (1H, m), 7,37-7,30 (1H, m), 7,20-7,13 (1H, m), 7,11-6,98 (3H, m), 4,62 (1H, s), 4,57-4,44 (3H, m), 3,63-3,55 (2H, m), 3,55-3,39 (3H, m), 3,26 (1H, s), 3,01 (1H, s), 2,94-2,83 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,22-2,11 (1H, m), 2,07-1,95 (4H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,52-1,41 (2H, m), 1,35-1,24 (2H, m), 1,02-0,91 (3H, m)

72

Exemplo 5

Sal de di-trifluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo



(i) 2-(Etoximetil-1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, sal de di-trifluoroacetato

O composto do subtítulo foi preparado através do método do exemplo 1, passos (i)-(vii), utilizando 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo e cloreto de etoxiacetilo.

MS: APCI (+vo): 340

(ii) Sal de di-trifluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazol[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo

Uma mistura do produto do, passo (i) (0,14 g), [3-(bromometil)fenil]acetato de metilo (0,07 g) e K₂CO₃ (0,25 g) em DMF (5 mL) foram agitados à t.a. durante 18 h. A mistura foi filtrada, depois purificada por RPHPLC. O produto foi dissolvido na mistura de metanol/TFA (4 mL 10/1), o solvente evaporado sob

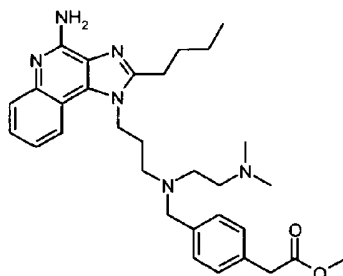
pressão reduzida e o resíduo triturado com éter dietílico, rendimento 25 mg.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6) 14,06 (1H, brs); 9,69 (1H, brs); 8,25 (1H, d); 7,83 (1H, d); 7,75 (1H, t); 7,58 (1H, t); 7,44-7,34 (4H, m); 4,79 (2H, s); 4,65 (2H, s); 4,21 (2H, s); 3,70 (2H, s); 3,63-3,55 (5H, m); 3,33 (2H, d); 2,90-2,75 (2H, m); 2,18 (1H, brs); 1,79-1,62 (4H, m); 1,18 (3H, t)

MS: APCI (+vo): 502

Exemplo 6

[4-({[3-(4-Amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-propil][2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]acetato de metilo



(i) N-(3-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)-3-nitro-quinolin-4-amina

A uma solução agitada de 3-nitro-quinolin-4-ol (5 g) em DCM (70 mL) foi adicionada DMF (2,3 mL), depois cloreto de tionilo (2,1 mL) e a mistura de reacção foi submetida a refluxo durante 3 h. A solução foi arrefecida até 0 °C e foi adicionada 3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}propan-1-amina (6 g), seguida

por adição , gota a gota, de Et₃N (12 mL). A mistura de reacção foi agitada à t.a. durante 2 h, depois submetida a partição entre DCM e solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi lavada com água, seca e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com iso-hexano para produzir o composto do subtítulo (8,7 g).

MS: ESI (+vo): 362

(ii) N⁴-(3-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)quinolina-3,4-diamina

Uma mistura do produto do, passo (i) (8,5 g), pó de ferro (14 g) em ácido acético foi agitada à t.a. durante 3 h, depois submetida a partição entre EtOAc/água. Os orgânicos foram separados, lavados com solução saturada de NaHCO₃, solução salina, secos e evaporados sob pressão reduzida, rendimento 4,85 g.

MS: ESI (+vo): 332

(iii) Pentanoato de 3-(2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propilo

Foi adicionado cloreto de valerilo a uma solução do produto do, passo (ii) (4,85 g) em NMP à t.a. A mistura foi agitada à t.a. durante 15 min, aquecida a 100 °C durante 6 h, arrefecida e submetida a partição entre EtOAc/solução saturada de NaHCO₃. Os orgânicos foram separados, lavados com água, secos e evaporados

sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica eluindo com EtOAc, rendimento 2,15 g.

MS: ESI (+vo): 368

(iv) Pentanoato de 3-(2-butil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propilo

Foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzóico (1,6 g) a uma solução do produto do, passo (iii) (2,15 g) em DCM (30 mL) a 5 °C. A mistura de reacção foi deixada a aquecer até à t.a., agitada durante 18 h e submetida a partição entre DCM/solução saturada de bissulfito de sódio. Os orgânicos foram separados, lavados com solução saturada de NaHCO₃, água, secos e evaporados sob pressão reduzida. Rendimento 1,77 g

MS: ESI (+vo): 384

(v) 3-(4-Amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)-propan-1-ol

Foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonilo (0,93 g), em fracções, a uma mistura agitada vigorosamente do produto do, passo (iv) (1,77 g) em DCM (50 mL) e solução de hidróxido de amónio (35%, 5 mL) à t.a. A mistura de reacção foi agitada durante 3 h, depois submetida a partição entre água/DCM. Os orgânicos foram lavados com solução saturada de NaHCO₃, água, secos e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em MeOH (40 mL), água (20 mL), depois foi adicionada uma solução de NaOH a 6 M (2 mL) e a mistura agitada à t.a.

durante 18 h. O sólido formado foi removido por filtração, lavado com água e seco, rendimento 965 mg.

MS: ESI (+vo): 299

(vi) *N'*-[3-(4-Amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina

Uma mistura do produto do, passo (v) (0,96 g) e cloreto de tionilo (10 mL) em DCM (20 mL) foi aquecida sob refluxo durante 6 h, depois evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo (20 mL), depois foi adicionada *N,N*-dimetiletilenodiamina (10 mL) e a mistura aquecida sob refluxo durante 24 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por RPHPLC, rendimento 0,512 g.

MS: APCI (+vo): 369

(vii) [4-([3-(4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]-acetato de metilo

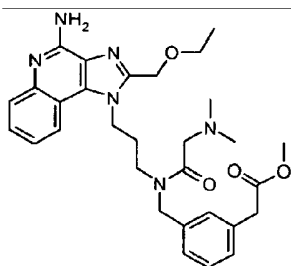
Uma mistura do produto do, passo (vi) (0,25 g), (4-formilfenil)acetato de metilo (0,15 g) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,2 g) em NMP (10 mL) foi agitada à t.a. durante 18 h, depois aquecida a 45 °C durante 3 h. Foi adicionada uma porção adicional de (4-formilfenil)acetato de metilo (0,1 g) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,2 g), depois agitada a 45 °C durante 6 h. A mistura foi purificada por RPHPLC, rendimento 0,035 g.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6) 8,02 (1H, d); 7,62 (1H, d); 7,40 (1H, t); 7,28 (2H, d); 7,21 (2H, d); 7,13 (1H, t); 6,47 (2H, s); 4,49-4,45 (2H, m); 3,66 (2H, s); 3,60 (2H, s); 3,59 (2H, s); 2,89 (2H, t); 2,61 (2H, t); 2,35 (2H, t); 2,07 (6H, s); 1,96-1,90 (2H, m); 1,82-1,74 (2H, m); 1,47-1,38 (2H, m); 0,94 (3H, t)

MS: APCI (+vo): 531

Exemplo 7

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



(i) [3-(2-Etoximetil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-propil]carbamato de terc-butilo

O produto do exemplo 1, passo (iii) (790 mg) foi dissolvido em NMP (5 mL), depois foram adicionados EDCI (1,44 g), HOBT (1 g), ácido metoxiacético (0,71 mL) e Et_3N (1 mL). A mistura foi agitada a 40 °C durante 15 h, depois aquecida a 60 °C durante 5 h. Após arrefecer até à t.a., a mistura em bruto foi dissolvida em éter dietílico, lavada com solução salina, seca e

evaporada sob pressão reduzida, produzindo 600 mg do produto do subtítulo.

MS APCI +vo: 385

(ii) [3-(2-Etoximetil-5-oxido-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il)propil]carbamato de *terc*-butilo

O composto do subtítulo foi preparado através do método do exemplo 1, passo (v), utilizando o produto do, passo (i).

MS APCI +vo: 401

(iii) [3-(4-Amino-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]-quinolin-1-il)propil]carbamato de *terc*-butilo

O composto do subtítulo foi preparado através do método do exemplo 1, passo (vi), utilizando o produto do, passo (ii).

MS APCI +vo: 400

(iv) 1-(3-Aminopropil)-2-(etoximetil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]-quinolin-4-amina

O composto do subtítulo foi preparado através do método do exemplo 1, passo (vii), utilizando o produto do, passo (iii)

MS APCI +vo: 300

(v) 2-(3-((3-(4-Amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo

Foi adicionado 2-(3-formilfenil)acetato de metilo (199 mg) ao produto do, passo (iv) (334 mg) em THF (20 mL) a 25 °C sob azoto. A solução resultante foi agitada à t.a. durante 6 h. Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (1183 mg) à mistura de reacção à t.a. sob azoto e a mistura foi agitada à t.a. durante 15 h. A mistura de reacção foi terminada com água e dissolvida em MeOH. O produto foi purificado por RPHPLC, produzindo 25 mg do produto desejado como um sólido branco.

MS APCI +vo: 462

(vi) 2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-cloroacetamido)metil)fenil)acetato de metilo

Foi adicionado cloreto de cloroacetilo (0,059 mL) ao produto do, passo (v) (25 mg) em MeCN (2 mL) à t.a. sob azoto. A solução resultante foi agitada à t.a. durante 2 h, depois concentrada *in vacuo* e submetida a azeotropia com tolueno, rendimento 30 mg.

MS APCI +vo: 538

(vii) (3-{[[3-(4-Amino-2-etoximetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]-quinolin-1-il)propil] (*N,N*-dimetilglicil)amino]metil}fenil)-acetato de metilo

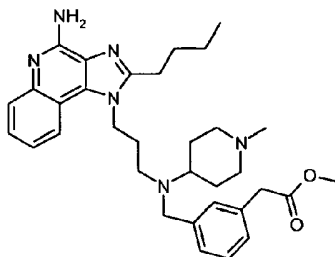
O produto do, passo (vi) (30 mg) foi dissolvido em DMF (2 mL) depois foi adicionada uma solução de dimetilamina (2 M em THF, 0,279 mL) à t.a. sob azoto. A solução resultante foi agitada à t.a. durante 16 h. A mistura foi purificada por RPHPLC para produzir o composto do título, rendimento 4,5 mg.

RMN de ^1H δ (CD_3OD) 8,05-7,95 (1H, m), 7,75-7,65 (1H, m), 7,50-7,44 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,14-7,07 (3H, m), 4,87-4,57 (8H, m), 3,64-3,54 (6H, m), 3,33-3,05 (4H, m), 2,31-2,05 (7H, m), 1,26-1,00 (3H, m)

MS APCI +vo: 547

Exemplo 8

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo



(i) 2-Butil-1-(3-(1-metilpiperidin-4-ilamino)propil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (1,07 g) a uma mistura agitada do produto do exemplo 1, passo (vii) (502 mg) e 1-metilpiperidin-4-ona (0,21 mL) em NMP (2 mL) à t.a. A solução resultante foi agitada a 50 °C durante 3 h, depois purificada através de SCX, rendimento 335 mg.

MS: APCI (+vo): 395

(ii) 2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo

Uma solução de 2-(3-formilfenil)acetato de metilo (0,15 g) dissolvida em NMP (10 mL) foi adicionada a uma solução agitada do produto do, passo (i) (0,36 g) em NMP (10 mL) à t.a. Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,90 g) à mistura, a temperatura foi aumentada até 50 °C e a mistura de reacção

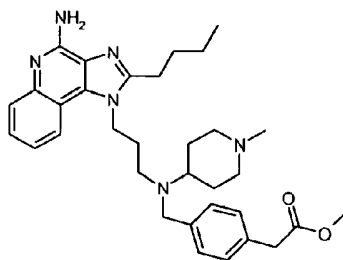
agitada durante 24 h. A solução resultante foi dissolvida em metanol (0,5 mL), acidificada com ácido acético (0,5 mL) e purificada através de SCX. O produto em bruto foi ainda purificado por RPHPLC para produzir o produto do título, rendimento 22 mg.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6) 7,95 (1H, d); 7,59 (1H, d); 7,38 (1H, m); 7,27-7,04 (5H, m); 6,41 (2H, brs); 4,34 (2H, m); 3,62 (3H, m); 3,50 (2H, s); 3,29 (3H, s); 2,90-2,65 (4H, m); 2,30-2,40 (4H, m); 1,85-1,24 (9H, m); 0,92 (3H, t)

MS: APCI (+vo): 557

Exemplo 9

2-(4-(((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo



(i) Ácido 2-(4-(((3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)-fenil)acético

Uma solução de ácido 2-(4-formilfenil)acético (0,14 g) dissolvida em NMP (10 mL) foi adicionada a uma solução agitada do produto do exemplo 8, passo (i) (0,34 g) em NMP (10 mL) à

t.a. Foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,90 g) e a mistura aquecida a 50 °C durante 24 h. A solução resultante foi dissolvida em metanol (0,5 mL), acidificada com ácido acético (0,5 mL) e purificada através de SCX. O produto em bruto foi ainda purificado por RPHPLC para produzir o produto do subtítulo, rendimento 0,25 g.

MS: APCI (+vo): 543

(ii) 2-(4-(((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo

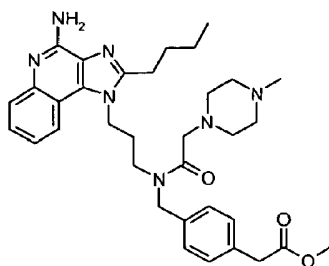
Foi adicionado ácido sulfúrico (1 mL) ao produto do, passo (i) (250 mg) em MeOH (10 mL). A mistura foi agitada à t.a. durante 15 h, depois o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por RPHPLC para produzir o composto do título, rendimento 6,2 mg.

RMN de ^1H δ (CD_3OD) 8,05 (H, d); 7,72 (1H, d); 7,45 (1H, m); 7,25-7,20 (5H, m); 3,70-3,62 (5H, m); 3,35-2,70 (8H, m); 2,29 (3H, s); 2,15-1,24 (13H, m); 0,92 (3H, t)

MS: APCI (+vo): 557

Exemplo 10

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



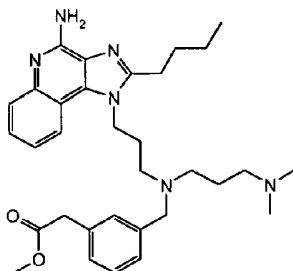
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 e metilpiperazina.

RMN de ^1H δ (DMSO- d_6) 8,05 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,15-7,05 (5H, m), 4,65-4,40 (7H, m), 3,71-3,60 (5H, m), 3,45-2,20 (15H, m), 2,00-1,25 (5H, m), 0,95 (3H, t)

MS: APCI (+vo): 600

Exemplo 11

2-(3-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo



(i) 3-(3-Nitroquinolin-4-ilamino)propan-1-ol

Foi adicionado cloreto de tionilo (6,3 mL) a uma mistura de 3-nitroquinolin-4-ol (15 g) e DMF (6,9 mL) em DCM (200 mL). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 h, depois arrefecida até 0 °C. Foi adicionado lentamente 3-amino-1-propanol (7,3 mL), seguida por adição, gota a gota, de TEA (36 mL) e a mistura agitada à t.a. durante 3 h. O precipitado foi filtrado, lavado com DCM depois água. O filtrado de DCM foi lavado com água e evaporado sob pressão reduzida depois combinado com o sólido filtrado. Os sólidos combinados foram triturados com éter e filtrados para produzir um sólido amarelo, 19,2 g

MS: APCI (+vo): 248

(ii) N-(3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)propil)-3-nitro-quinolin-4-amina

Foi adicionado *terc*-butildimetilclorossilano (18 g) a uma mistura do produto do, passo (ii) (19,2 g) e imidazole (15 g) em DMF (200 mL). A mistura foi agitada à t.a. durante 16 h, depois submetida a partição entre éter dietílico e água. Os orgânicos foram separados, lavados com água, secos e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com iso-hexano e filtrado para produzir 21,8 g de um sólido amarelo.

MS: APCI (+vo): 362

(iii) N⁴-(3-(*terc*-Butildimetilsililoxi)propil)quinolina-3,4-diamina

Foi adicionado pó de ferro (10 g) a uma solução do produto do, passo (ii) (20 g) em ácido acético (200 mL) e MeOH (100 mL). A mistura foi agitada à t.a. durante 30 min, depois evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a partição entre DCM e água, os orgânicos separados, lavados com solução aquosa de NaHCO₃, água, secos e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica eluindo com 3-5% de MeOH em DCM para produzir um óleo castanho, 10,1 g.

MS: APCI (+vo): 332

(iv) 2-Butil-1-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

Foi adicionado, gota a gota, cloreto de pentanoílo (3,7 mL) a uma solução agitada do produto do, passo (iii) (10 g) e TEA (5 mL) em NMP (110 mL) à t.a. sob azoto. A mistura foi agitada à t.a. durante 2 h, depois aquecida até 100 °C durante 6 h. Após arrefecer, a mistura de reacção foi submetida a partição entre éter dietílico/água, os orgânicos foram separados, lavados com água, secos e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica eluindo com 50-70% de EtOAc/iso-hexano, rendimento 6,58 g.

RMN de ^1H δ (CDCl_3) 9,29 (s, 1H); 8,34-8,26 (m, 2H); 7,69-7,58 (m, 2H); 4,68 (t, 2H); 3,78 (t, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,20-2,11 (m, 2H); 2,00-1,90 (m, 2H); 1,59-1,47 (m, 2H); 1,02 (H, 3H); 0,99 (s, 9H); 0,14 (s, 6H)

(v) 2-Butil-1-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina

Foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzóico (4 g), em fracções, a uma solução do produto do, passo (iv) (6,5 g) em DCM (100 mL) a 0-5 °C. A mistura foi aquecida até à t.a., agitada durante 3 h, depois submetida a partição entre DCM e solução aquosa de metabissulfito de sódio. Os orgânicos foram separados, lavados com solução aquosa de NaHCO_3 , água, secos e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM (100 mL), depois foi adicionada amónia aquosa 0,88 (12 mL), seguida por cloreto de p-toluenossulfonilo (3,24 g), em fracções, com agitação vigorosa durante 5 min. A mistura foi agitada durante

3 h, depois submetida a partição entre DCM e água, os orgânicos foram separados, lavados com solução aquosa de NaHCO₃, solução salina, secos e evaporados sob pressão reduzida. Rendimento 6,7 g.

MS: APCI (+vo): 414

(vi) 3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-propan-1-ol, di-cloridrato

Foi adicionado HCl 4 M em dioxano (12 mL) a uma solução do produto do, passo (v) (6,7 g) em MeOH (100 mL) e agitada à t.a. durante 18 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo triturado com éter dietílico, filtrado e seco. Rendimento 5,53 g.

MS: APCI (+vo): 299

(vii) 3-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-propilamino)propan-1-ol

Uma mistura do produto do, passo (vi) (5,53 g) e cloreto de tionilo (15 mL) em DCM (100 mL) foi aquecida sob refluxo durante 3 h, depois evaporada sob pressão reduzida. Ao resíduo foram adicionados DMSO (10 mL), acetonitrilo (80 mL) e 3-amino-1-propanol (25 mL) e a mistura aquecida sob refluxo durante 4 h. A mistura foi arrefecida e submetida a partição entre a água e EtOAc, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (4x400 mL), os orgânicos foram combinados, secos e evaporados sob pressão

reduzida. O resíduo foi triturado com éter e filtrado, rendimento 4,21 g.

MS: APCI (+vo): 356

(viii) 2-(3-(((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-hidroxipropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo

Uma mistura do produto do, passo (vii) (2 g), 2-(3-(bromometil)fenil)acetato de metilo (1,4 g) e carbonato de potássio (2,1 g) em DMF (20 mL) foi agitada à t.a. sob azoto durante 24 h. A mistura foi submetida a partição entre DCM/água, os orgânicos separados, lavados com água, secos e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica eluindo com DCM/MeOH/Et₃N (1000/50/3). Rendimento 2,43 g de sólido.

MS: APCI (+vo): 518

(ix) 2-(3-(((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-cloropropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo

Uma mistura do produto do, passo (viii) (2,43 g) e cloreto de tionilo (10 mL) em DCM (30 mL) foi agitada à t.a. durante 4 h, depois evaporada sob pressão reduzida para produzir o composto do subtítulo. Utilizado em bruto no passo seguinte.

MS: APCI (+vo): 536/8

(x) 2-(3-(((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo

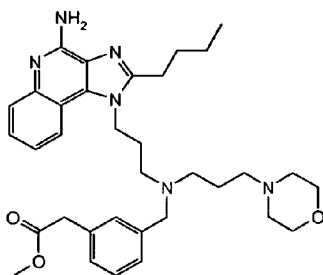
Uma solução de dimetilamina em THF (2 M, 6 mL) foi adicionada a uma mistura do produto do, passo (ix) (1,17mmol) e iodeto de sódio (250 mg) em DMF (5 mL) à t.a. A mistura foi aquecida a 55 °C num vaso selado durante 24 h, arrefecida, filtrada e o filtrado purificado por RPHPLC. As fracções contendo o composto desejado foram evaporadas à secura e o resíduo triturado com éter, 270 mg.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,00 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,29-7,21 (m, 3H); 7,15-7,09 (m, 2H); 6,42 (s, 2H); 4,46 (t, 1H); 3,64 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 2,89 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,42 (t, 2H); 2,16 (t, 2H); 2,05 (s, 6H); 1,96-1,91 (m, 2H); 1,81-1,73 (m, 2H); 1,63-1,56 (m, 2H); 1,46-1,37 (m, 2H); 0,93 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 545.

Exemplo 12

2-(3-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo



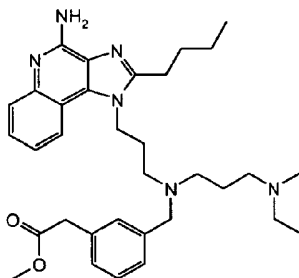
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 11, passo (x), utilizando o produto do exemplo 11, passo (ix) (627 mg) e morfolina (1 mL), para produzir o produto como um sólido branco 165 mg.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,01 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,39 (t, 1H); 7,27-7,12 (m, 5H); 6,46 (s, 2H); 4,47 (t, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,47-3,45 (t, 4H); 2,89 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,42 (t, 2H); 2,23-2,19 (m, 6H); 1,99-1,91 (m, 2H); 1,81-1,74 (m, 2H); 1,63-1,56 (m, 2H); 1,46-1,37 (m, 2H); 0,93 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 587

Exemplo 13

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-
il)propil)(3-(etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)acetato
de metilo



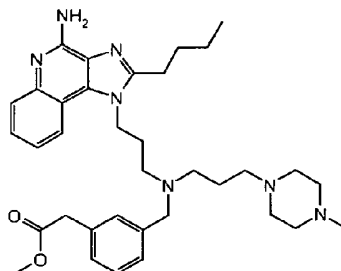
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 11, passo (x), utilizando o produto do exemplo 11, passo (ix) (627 mg) e N-etilmetilamina (1 mL) como um sólido branco 65 mg.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,01 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,39 (t, 1H); 7,29-7,09 (m, 5H); 6,43 (s, 2H); 4,45 (t, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 2,89 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,41 (t, 2H); 2,28-2,21 (m, 4H); 2,04 (s, 3H); 1,96-1,92 (m, 2H); 1,81-1,74 (m, 2H); 1,63-1,56 (m, 2H); 1,44-1,39 (m, 2H); 0,93 (t, 3H); 0,89 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 559

Exemplo 14

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-
il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)fenil)-
acetato de metilo



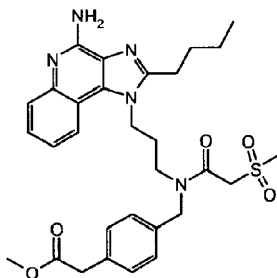
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 11, passo (x), utilizando o produto do exemplo 11, passo (ix) (627 mg) e N-metilpiperazina (1 mL) como uma goma incolor 120 mg.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,00 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,29-7,10 (m, 5H); 6,42 (s, 2H); 4,46 (t, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,54 (s, 3H); 2,89 (t, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,41 (t, 2H); 2,33-2,13 (brm, 10H); 2,08 (s, 3H); 1,98-1,90 (m, 2H); 1,81-1,73 (m, 2H); 1,63-1,55 (m, 2H); 1,46-1,37 (m, 2H); 0,94 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 600

Exemplo 15

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



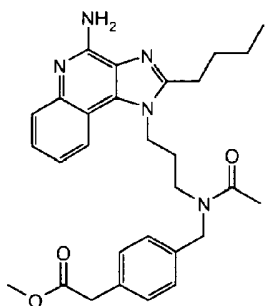
A uma solução do produto do exemplo 1 (221 mg) em DCM (10 mL) foi adicionada TEA, seguida por ácido 2-(metilsulfonil)acético (66,4 mg) (0,201 mL) e HATU (201 mg). A mistura de reação foi agitada à t.a. durante 16 h, depois os solventes foram evaporados. O produto em bruto foi purificado por RPHPLC para produzir o composto do título (120 mg) como um sólido branco.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,07-7,93 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,29-7,04 (m, 5H), 6,43 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,59-4,37 (m, 5H), 3,67-3,55 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 1H), 0,95 (t, 3H)

MS: 580 ES+

Exemplo 16

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



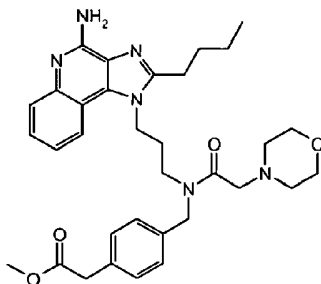
O produto do exemplo 1 (142 mg) foi dissolvido em DCM (5 mL) e foi adicionado TEA (0,065 mL). A mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C. Foi adicionado cloreto de acetilo (0,029 mL) e a mistura de reacção agitada durante 30 min. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi recuperado em MeOH e purificado por RPHPLC para produzir o composto do título (40 mg) como um sólido branco.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,02-7,91 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 3H), 6,43 (d, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,62-3,56 (m, 3H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,07 (d, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 2H), 0,95 (t, 3H)

MS: 502 ES+

Exemplo 17

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo



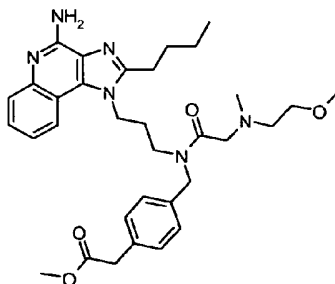
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (500 mg) e morfolina (0,9 mL), para produzir uma goma amarela (102 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,06-7,93 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,43 (d, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,51-3,37 (m, 8H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H), 0,98-0,90 (m, 3H)

MS: 587 ES+

Exemplo 18

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil) (metil) amino) acetamido) metil) fenil)-acetato de metilo



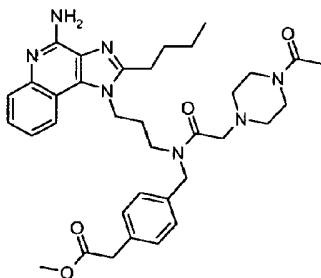
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (500 mg) e N-(2-metoxietil)metilamina (0,97 mg), para produzir uma goma amarela (62 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,03-7,93 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 3H), 6,43 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,54-4,37 (m, 3H), 3,67-3,55 (m, 5H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,16-3,07 (m, 3H), 2,86 (td, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,14-2,02 (m, 3H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 1H), 0,94 (t, 3H)

MS: 589 ES+

Exemplo 19

2-(4-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



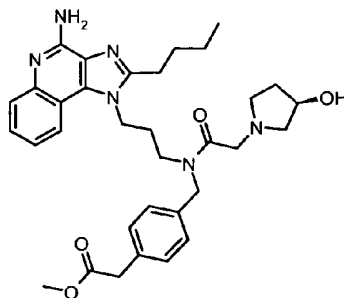
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (500 mg) e 1-acetilpiperazina (1,2 g), para produzir um sólido branco (152 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,06-7,92 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,28-7,13 (m, 4H), 7,12-7,04 (m, 1H), 6,48-6,40 (m, 2H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,49-4,38 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 4H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,94 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 628

Exemplo 20

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de (R)-metilo



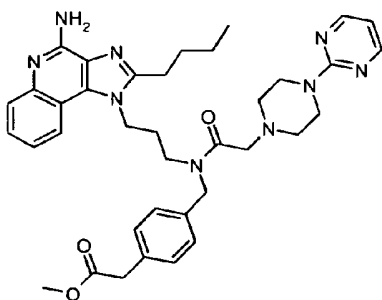
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (500 mg) e R-(+)-pirrolidin-3-ol (813 mg), para produzir um sólido branco (25 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,02-7,93 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,46-6,41 (m, 2H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,25-3,13 (m, 4H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,42-2,24 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,56-1,35 (m, 3H), 0,98-0,91 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 587

Exemplo 21

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



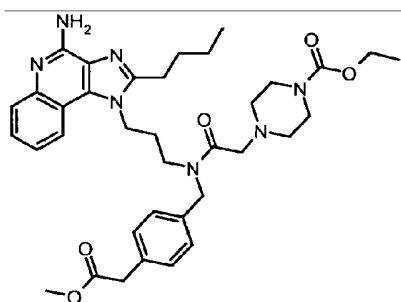
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (1,06 mg) e 2-(piperazin-1-il)pirimidina (0,32 mg), para produzir 40 mg como um sólido branco.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,34 (dd, 2H), 8,05-7,94 (m, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 1H), 7,30-7,16 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,66-6,57 (m, 1H), 6,50-6,41 (m, 2H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 3,66-3,50 (m, 3H), 3,53-3,30 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,39-2,28 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 1H), 0,99-0,85 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 664

Exemplo 22

4-(2-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)-piperazina-1-carboxilato de etilo



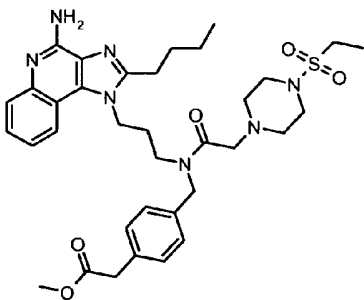
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (230 mg) e piperazina-1-carboxilato de etilo (339 mg). O produto em bruto foi purificado por RPHPLC e o resíduo resultante foi triturado com uma mistura 1:1 de acetato de etilo:éter para produzir o composto do título como um sólido branco (74 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,04-7,94 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,46-6,40 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,07-3,95 (m, 3H), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,47-3,37 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 3H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,16 (dt, 3H), 0,94 (td, 3H)

MS: Multimodo+: 658

Exemplo 23

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo

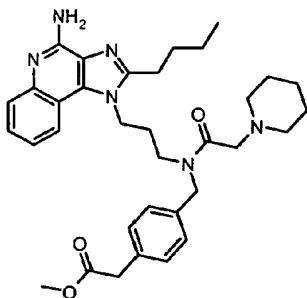


O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (230 mg) e 1-(etilsulfonil)piperazina (382 mg). O produto em bruto foi purificado como no exemplo 22 para produzir o composto do título como um sólido branco (72 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,00 (dd, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,13-7,04 (m, 1H), 6,51-6,39 (m, 2H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 5H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,11-3,00 (m, 4H), 2,99-2,91 (m, 4H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 3H), 2,15-1,92 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 3H), 0,98-0,90 (m, 3H)

MS: Multimodo+: 678

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-
il)propil)2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de
metilo

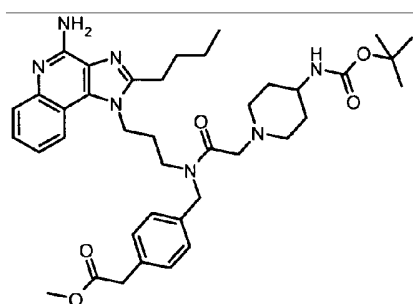


RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,03-7,92 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 5H), 3,53-3,35 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 3H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,16-1,87 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,49-1,19 (m, 8H), 0,94 (td, 3H).

104

Exemplo 25

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



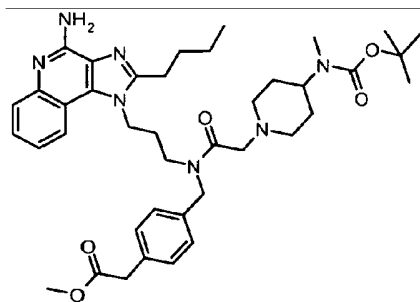
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (230 mg) e piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (430 mg). O produto em bruto foi purificado por RPHPLC e o resíduo resultante foi triturado com acetato de etilo para produzir o composto do título como um sólido branco (87 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,05-7,93 (m, 1H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 3H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,75-6,63 (m, 1H), 6,46-6,40 (m, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 3H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 4H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,37 (t, 9H), 1,30-1,23 (m, 3H), 0,94 (t, 3H).

MS: Multimodo+: 700

Exemplo 26

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



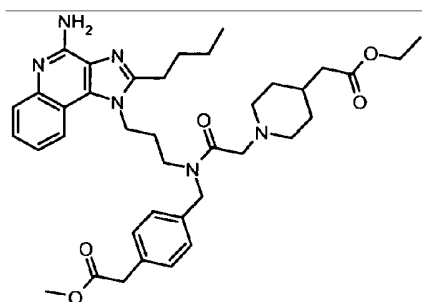
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (230 mg) e metil(piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (440 mg). O produto em bruto foi purificado por RPHPLC e o resíduo resultante foi triturado com acetato de etilo para produzir o composto do título como um sólido branco (40 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,05-7,94 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 2H), 4,48-4,38 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 3H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,16-1,86 (m, 6H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,53-1,38 (m, 6H), 1,39-1,34 (m, 9H), 0,94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 714

Exemplo 27

2-(1-(2-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)-piperidin-4-il)acetato de etilo



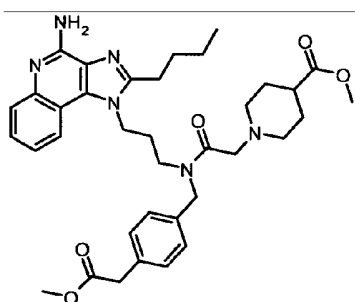
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (230 mg) e 2-(piperidin-4-il)acetato de etilo (75 mg). O produto em bruto foi purificado por RPHPLC e o resíduo resultante foi triturado com acetato de etilo para produzir o composto do título como um sólido branco (25 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,03-7,92 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 3H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,44-6,40 (m, 2H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 3H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,89-1,72 (m, 3H), 1,60-1,47 (m, 3H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 4H), 1,12-1,07 (m, 2H), 0,94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 671

Exemplo 28

1-(2-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)-piperidina-4-carboxilato de metilo



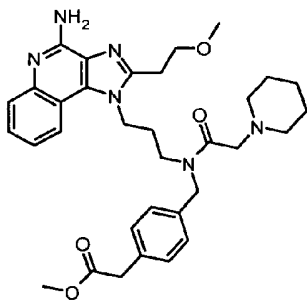
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 7, passos (vi)-(vii), utilizando o produto do exemplo 1 (230 mg) e piperidina-4-carboxilato de metilo (61 mg). O produto em bruto foi purificado por RPHPLC e o resíduo resultante foi triturado com éter dietílico para produzir o composto do título como um sólido branco (16 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,02-7,92 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,44-6,40 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 3H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,29-3,28 (m, 3H), 3,17-3,10 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,14-1,89 (m, 4H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,54-1,37 (m, 4H), 0,94 (td, 3H).

MS: Multimodo+: 643

Exemplo 29

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



i) 3-(2-(2-Metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-propilcarbamato de terc-butilo.

Ao produto do exemplo 1, passo (iii) (1,9 g) em NMP (25 mL), foi adicionado ácido 3-metoxipropanóico (0,678 mL, 7,21 mmol), seguido por HATU (2,74 g) e TEA (0,837 mL) sob azoto. A solução resultante foi agitada a 60 °C durante 15 h. A mistura de reacção foi diluída com éter dietílico (300 mL) e EtOAc (300 mL) e lavada com água (300 mL), NaHCO₃ saturado (200 mL) e solução salina saturada (200 mL). O orgânico foi seco, filtrado e evaporado para produzir o produto do subtítulo (3,5 g).

MS APCI +vo 385

ii) 5-Óxido de 1-(3-(terc-butoxicarbonilamino)propil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina

O composto do subtítulo foi preparado através do método do exemplo 1, passo (v), utilizando o produto do, passo (i).

MS APCI +vo: 401

iii) 3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilcarbamato de terc-butilo

O composto do subtítulo foi preparado através do método do exemplo 1, passo (vi), utilizando o produto do, passo (ii).

MS APCI +vo: 400

iv) 1-(3-Aminopropil)-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-4-amina

O composto do subtítulo foi preparado através do método do exemplo 1, passo (vii), utilizando o produto do, passo (iii).

MS APCI +vo: 300

v) 2-(4-((3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo

Ao produto do, passo (iv) (1,25 g) em THF (100 mL), foi adicionado 2-(4-formilfenil)acetato de metilo (0,818 g), seguido por triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,885 g) e ácido acético (3 gotas) e agitado à t.a. durante 16 h. A reação foi terminada com água, extraída com DCM, lavada com NaHCO₃ saturado (200 mL), seca e o solvente removido. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol e purificado em SCX para produzir o composto do subtítulo (0,73 g).

vi) 2-(4-((3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo

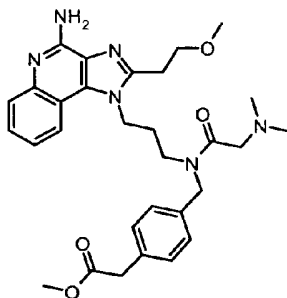
Ao produto do, passo (v) (180 mg) em MeCN (5 mL), foi adicionado cloreto de 2-cloroacetilo (44,0 mg) a 0 °C e agitada durante 7 h. Foi adicionada piperidina (332 mg) e agitada à t.a. durante 15 h. O solvente foi removido e o produto em bruto foi purificado por RPHPLC. O resíduo resultante foi triturado com éter dietílico para produzir o composto do título como um sólido branco (22 mg).

RMN de ¹H DMSO-d₆: δ 8,03-7,93 (m, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,47-6,43 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,63 (d, 2H), 3,60 (d, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,39-2,31 (m, 3H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 3H), 1,36-1,23 (m, 7H).

MS: Multimodo+: 587

Exemplo 30

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



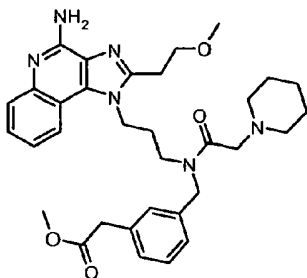
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi) com o produto do exemplo 29, passo (v) (180 mg) e uma solução em THF 2 M de dimetilamina (0,2 mL). O composto do título foi obtido como um sólido branco (15 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,04-7,94 (m, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 3H), 6,48-6,42 (m, 2H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 2H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,17-3,09 (m, 3H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,98-1,94 (m, 2H).

MS: Multimodo+: 547

Exemplo 31

Sal de sacarina de 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



i) 2-(3-((3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo

O composto do subtítulo foi preparado através do método do exemplo 29, passo (v), utilizando 2-(4-formilfenil)acetato de metilo. O composto do subtítulo foi obtido como um sólido branco.

MS APCI +vo 462

ii) Sal de sacarina de 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo

O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando o produto do, passo (i) (95 mg) e piperidina (18 mg). O produto em bruto foi purificado por RPHPLC para produzir a base livre como uma goma de 44 mg, a qual foi dissolvida em 1 mL de MeOH. Uma solução de sacarina (13,9 mg) em 1 mL de MeOH foi adicionada e evaporada à secura, foi

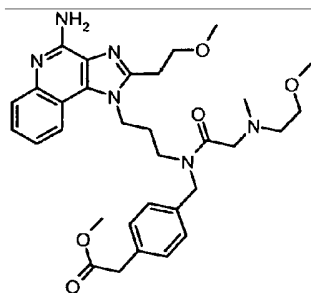
adicionado EtOAc (2 mL) e a suspensão agitada à t.a. durante 2 dias. O sólido foi recolhido através de filtração e seco para produzir o composto do título como um sólido branco (22 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,70-7,06 (m, 10H), 4,64-4,55 (m, 6H), 4,31-4,10 (brm, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,32-3,17 (m, 9H), 2,07-1,71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 587

Exemplo 32

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando 2-metoxi-N-metiletanamina (455 mg) e o produto do exemplo 29, passo (v) (549 mg). O composto do título foi obtido como um sólido branco (52 mg).

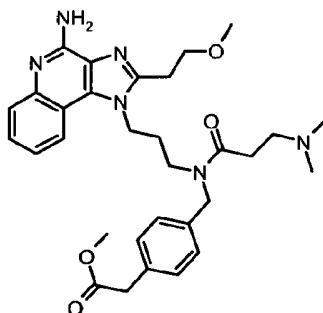
RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,03-7,96 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,46 (brs, 2H), 4,72-4,67 (m, 4H),

3,80 (q, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,42-3,11 (m, 13H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,25-1,98 (m, 4H), 1,11 (t, 2H).

MS: Multimodo+: 591

Exemplo 33

2-(4-(N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)-fenil)acetato de metilo



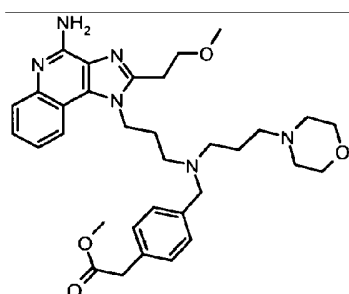
Ao produto do, passo (v) do exemplo 29 (480 mg, 1,04 mmol) em DMF (5 mL), foram adicionados ácido 3-(piperidin-1-il)propanóico (196 mg, 1,25 mmol) e HATU (475 mg, 1,25 mmol) à t.a. e agitados durante 2 horas. Após adição de 1 mL de metanol, o produto em bruto foi purificado por RPHPLC e o resíduo resultante foi triturado com éter dietílico:EtOAc (5:1). A suspensão foi filtrada para produzir o composto do título como um sólido branco (72 mg).

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,03-7,96 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,46 (brs, 2H), 4,63-4,47 (m, 4H), 3,80 (t, 2H), 3,65-3,59 (m, 5H), 3,48 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 7H), 3,15 (q, 2H), 2,27-2,00 (m, 6H), 1,39-1,31 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 601

Exemplo 34

2-(4-(((3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)-acetato de metilo



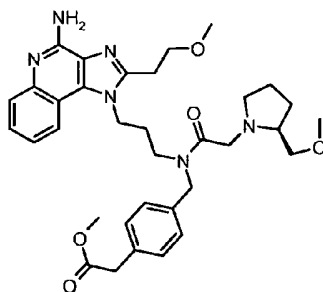
O produto do, passo (v) do exemplo 29 (360 mg, 0,78 mmol) foi dissolvido em MeCN (10 mL) e foi adicionado cloridrato de 4-(3-cloropropil)morfolina (187 mg, 0,94 mmol) à t.a. Foram adicionados K₂CO₃ anidro (323 mg, 2,34 mmol) e iodeto de sódio (117 mg, 0,78 mmol). A mistura foi submetida a refluxo durante 15 h. Após arrefecer até à temperatura ambiente, o produto em bruto foi purificado por RPHPLC e o resíduo resultante foi triturado com éter dietílico (5:1) a 0 °C. A suspensão foi filtrada para produzir o composto do título como um sólido amarelo pálido (31 mg).

RMN de ¹H DMSO-d₆: δ 8,03-8,00 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,45 (brs, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,66-3,56 (m, 5H), 3,45 (m, 4H), 3,32-3,27 (m, 5H), 3,16 (t, 2H), 2,58-2,36 (m, 6H), 2,27-2,18 (m, 4H), 1,99-1,59 (m, 4H).

MS: Multimodo+: 589.

Exemplo 35

Sal de dissacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (S)-metilo



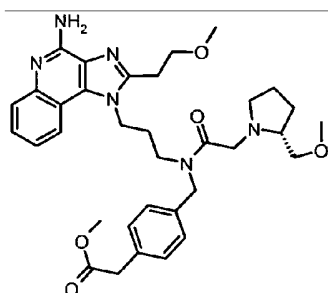
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (235 mg) e o produto do exemplo 29, passo (v) (549 mg), para produzir a base livre como uma goma de 97 mg. Isto foi dissolvido em MeOH (1 mL) e uma solução de sacarina (59 mg) em MeOH (1 mL) foi adicionada e evaporada à secura, foi adicionado éter dietílico (2 mL) e agitado à t.a. durante 15 h. O sólido foi recolhido através de filtração e produziu o composto do título como um sólido branco de 22 mg.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,17-8,22 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,74-7,56 (m, 10H), 7,26-7,13 (m, 4H), 4,64-4,55 (m, 6H), 4,31-4,10 (brm, 2H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,61-3,14 (m, 18H), 2,32-1,71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 617

Exemplo 36

Sal de dissacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo



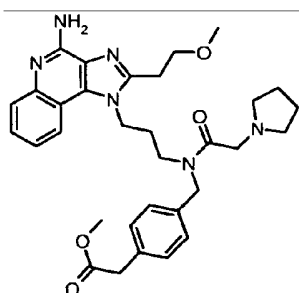
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando (S)-2-(metoximetil)pirrolidina (117 mg) e o produto do exemplo 29, passo (v) (549 mg), para produzir a base livre como uma goma. O sal de dissacarina foi formado como no exemplo 35 para produzir o composto do título como um sólido branco de 68 mg.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,17-8,22 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,74-7,56 (m, 10H), 7,26-7,13 (m, 4H), 4,64-4,55 (m, 6H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,61-3,14 (m, 18H), 2,42-1,71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 617

Exemplo 37

Sal de dissacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



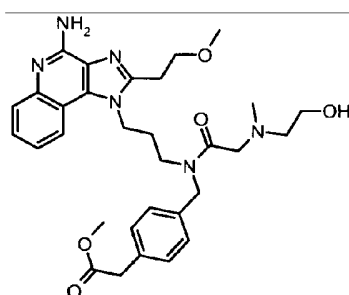
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando pirrolidina (73 mg) e o produto do exemplo 29, passo (v) (55 mg), para produzir a base livre como uma goma. O sal de dissacarina foi formado como no exemplo 35 para produzir o composto do título como um sólido branco de 29 mg.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,18-8,22 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 10H), 7,23-7,13 (m, 4H), 4,64-4,40 (m, 6H), 3,82 (m, 4H), 3,61-3,14 (m, 14H), 2.44-1,82 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 573

Exemplo 38

Sal de dissacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil)-(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



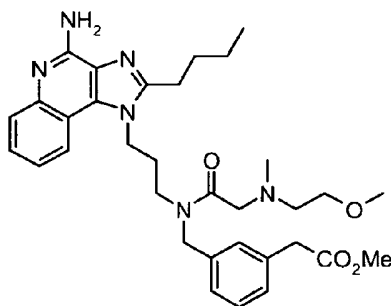
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando o produto do exemplo 29, passo (v) (549 mg) e 2-(metilamino)etanol (81 mg), para produzir a base livre como uma goma. O sal de dissacarina foi formado como no exemplo 35 para produzir o composto do título como um sólido branco de 27 mg.

RMN de ^1H DMSO- d_6 : δ 8,17-8,22 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,90-7,56 (m, 10H), 7,26-7,13 (m, 4H), 4,64-4,55 (m, 6H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,61-3,14 (m, 13H), 2,32-1,71 (m, 6H).

MS: Multimodo+: 573

Exemplo 39

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



(i) 2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-cloroacetamido)metil)fenil)acetato de metilo

Foi adicionado cloreto de cloroacetilo (0,434 mL, 5,44 mmol) ao produto do exemplo 2 (2,50 g) em CHCl_3 (75 mL) a 0 °C. A solução resultante foi agitada a 0 °C durante 1 h, depois foi adicionado HCl 0,2 N aquoso (100 mL) e extraído com CHCl_3 (100 mL). A camada orgânica foi seca e concentrada *in vacuo*.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,00 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,55 (1H, dd), 7,33 (1H), 7,23 (1H, d), 7,12 (1H, s), 7,08 (1H, d), 4,70 (2H, s), 4,51 (2H, dd), 4,16 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,66-3,62 (2H, m), 3,62 (2H, s), 2,88 (2H, dd), 2,18-2,10 (2H, m), 1,93-1,85 (2H, m), 1,57-1,48 (2H, m), 1,03 (3H, t).

(ii) 2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil) (metil) amino) acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo

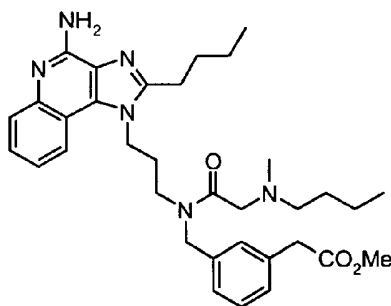
Foi adicionado acetonitrilo (75 mL) ao resíduo, depois foi adicionado excesso de N 2-metoxietilmetilamina a 0 °C. A solução resultante foi agitada à t.a. durante 4 h. O solvente foi evaporado. Ao resíduo, foi adicionado HCl 0,2 N aquoso (100 mL) e extraído com CHCl₃/MeOH= 20/1 (100 mL). A camada aquosa foi neutralizada com NH₃ aquoso e depois extraída com EtOAc/hexano=2/1 (100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina, seca e concentrada *in vacuo* para produzir 266 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,00 (0,5H, d), 8,00 (0,5H, d), 7,66 (1H, dd), 7,45-7,39 (1H, m), 7,27-7,20 (2H, m), 7,16-7,00 (3H, m), 6,46 (2H, brs), 4,72 (1H, s), 4,52-4,38 (3H, m), 3,64 (1H, s), 3,60 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,56 (1,5H, s), 3,51 (1H, t), 3,42 (1H, t), 3,33-3,28 (2H, m), 3,23 (1H, s), 3,19 (1H, s), 3,13 (1,5H, s), 3,09 (1,5H, s), 2,90-2,81 (2H, m), 2,55 (1H, t), 2,47 (1H, t), 2,22 (1,5H, s), 2,12 (1,5H, s), 2,12-2,05 (1H, m), 2,01-1,92 (1H, m), 1,82-1,71 (2H, m), 1,46-1,38 (2H, m), 0,94 (3H, t).

MS:ESI 589 (M+1)

Exemplo 40

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



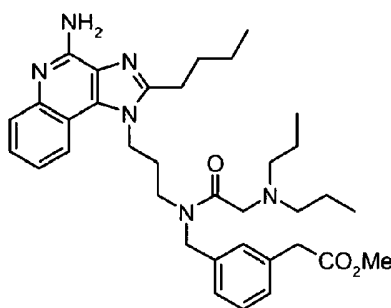
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 312 mg do produto do, passo (i) e N-butil-N-metilamina para produzir 276 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (0,5H, d), 7,96 (0,5H, d), 7,60 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,27-7,22 (2H, m), 7,15-7,02 (3H, m), 6,45 (2H, brs), 4,71 (1H, s), 4,50 (1H, t), 4,47 (1H, s), 4,42 (1H, t), 3,64 (1H, s), 3,60 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,51 (1H, t), 3,42 (1H, t), 3,15 (1H, s), 3,06 (1H, s), 2,85 (2H, t), 2,32 (1H, t), 2,24-2,16 (1H, m), 2,17 (1,5H, s), 2,13-2,05 (1H, m), 2,01 (1,5H, s), 2,00-1,91 (1H, m), 1,82-1,71 (2H, m), 1,47-1,38 (2H, m), 1,31-1,10 (4H, m), 0,94 (3H, t), 0,78 (3H, m).

MS:ESI 587 (M+1)

Exemplo 41

3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



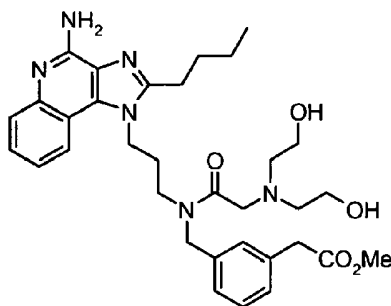
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 308 mg do produto do, passo (i) e dipropilamina para produzir 250 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,00-7,94 (1H, m), 7,60 (1H, dd), 7,45-7,40 (1H, m), 7,27-7,20 (2H, m), 7,18-7,02 (3H, m), 6,46 (2H, brs), 4,73 (1H, s), 4,49-4,38 (3H, m), 3,64 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55-3,51 (1H, m), 3,42 (1H, t), 3,22 (1H, s), 3,20 (1H, s), 2,85 (2H, t), 2,38 (2H, t), 2,27 (2H, t), 2,20-2,10 (1H, m), 2,03-1,92 (1H, m), 1,82-1,71 (2H, m), 1,45-1,38 (2H, m), 1,31-1,22 (4H, m), 0,94 (3H, t), 0,73 (6H, m)

MS:ESI 601 (M+1)

Exemplo 42

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxietil)amino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



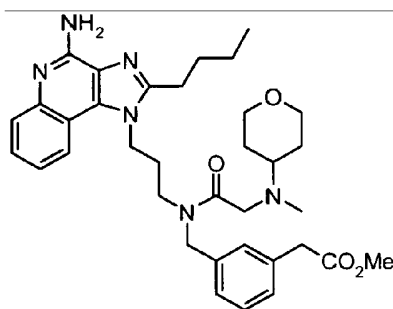
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 240 mg do produto do, passo (i) e dietanolamina para produzir 130 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,80 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 6,93-7,31 (5H, m), 5,79 (2H, brs), 4,40-4,53 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,53-3,58 (7H, m), 3,40 (1H, m), 2,82-2,85 (5H, m), 2,57-2,59 (1H, m), 2,08-2,13 (4H, m), 1,79-1,85 (3H, m), 1,45-1,50 (2H, m), 1,25 (2H, m), 0,98 (3H, t).

MS:ESI 605 (M+1)

Exemplo 43

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



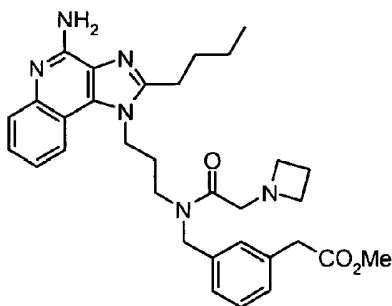
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 260 mg do produto do, passo (i) e N-metil-N-tetra-hidro-2H-piran-4-ilamina para produzir 180 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,85 (2H, t), 7,52 (1H, m), 6,83-7,26 (5H, m), 5,65 (2H, brs), 4,71 (2H, s), 4,38-4,57 (2H, m), 3,96-4,00 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,50-3,58 (4H, m), 3,35 (3H, s), 2,83-2,87 (2H, m), 2,60 (1H, m), 2,07 (2H, m), 1,80-1,87 (6H, m), 1,67 (2H, m), 1,46-1,57 (4H, m), 1,25 (2H, m), 0,99 (3H, t)

MS:ESI 615 (M+1)

Exemplo 44

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



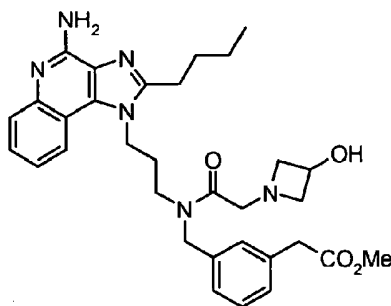
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 267 mg do produto do, passo (i) e azetidina para produzir 107 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (1/2H, d), 7,96 (1/2H, d, J), 7,61-7,56 (1H, m), 7,43 (1H, dd, 7,2, 7,9), 7,31-7,21 (2H, m), 7,17-7,01 (3H, m), 6,47 (1H, brd), 4,63 (1H, s), 4,52 (1H, brt), 4,44 (1H, s), 4,45-4,38 (1H, m), 3,66 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,58 (3H, s), 3,45-3,35 (2H, m), 3,24 (1H, s), 3,17 (2H, t), 3,08 (1H, s), 3,02 (2H, t), 2,89-2,83 (2H, m), 2,11-2,02 (1H, m), 1,99-1,91 (2H, m), 1,86-1,73 (3H, m), 1,43 (2H, q), 0,95 (3H, t).

MS:ESI 557 (M+1)

Exemplo 45

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



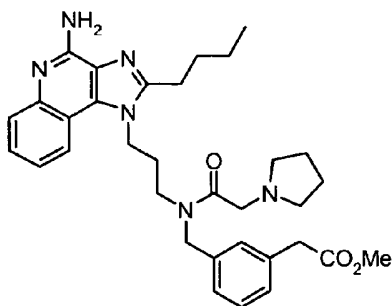
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 202 mg do produto do, passo (i) e 3-azetidinol para produzir 193 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,87-7,83 (2H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,36-7,32 (1H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 7,17-7,13 (1H, m), 7,05-7,03 (1H, m), 7,00-6,97 (1H, m), 5,61-5,57 (2H, m), 4,54-4,41 (4H, m), 3,82-3,78 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,57-3,50 (4H, m), 3,41 (2H, s), 3,20-3,16 (0,5H, m), 3,09-3,06 (1,5H, m), 2,86-2,83 (2H, m), 2,20-2,15 (0,5H, m), 2,11-2,04 (1,5H, m), 1,85-1,74 (4H, m), 1,51-1,45 (2H, m), 0,99 (3H, t).

MS:ESI 573 (M+1)

Exemplo 46

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



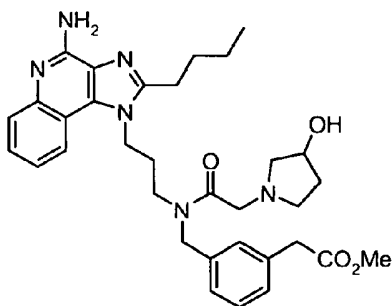
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e pirrolidina para produzir 289 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,01 (0,5H, d), 7,95 (0,5H, d), 7,62-7,59 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,29-7,20 (2H, m), 7,15-7,05 (3H, m), 6,45 (2H, d), 4,69 (1H, s), 4,52 (1H, t), 4,48 (1H, s), 4,41 (1H, t), 3,63 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,56 (1,5H, s), 3,51-3,46 (1H, m), 3,42 (1H, t), 3,28 (1H, s), 3,12 (1H, s), 2,84 (2H, t), 2,51-2,45 (2H, m), 2,34-2,28 (2H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 2,02-1,91 (1H, m), 1,81-1,72 (2H, m), 1,66-1,60 (2H, m), 1,54-1,48 (2H, m), 0,94 (1,5H), 0,93 (1,5H, t).

MS:ESI 571 (M+1)

Exemplo 47

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



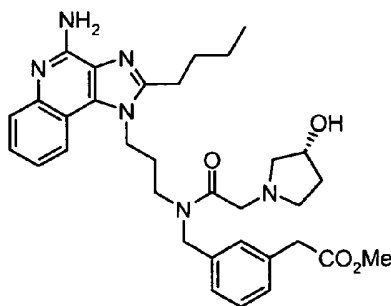
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e DL-3-pirrolidinol para produzir 300 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,99 (0,5H, d), 7,94 (0,5H, d), 7,60 (1H, dd), 7,43-7,39 (1H, m), 7,28-7,20 (2H, m), 7,14-7,02 (3H, m), 6,45 (2H, brs), 4,68-4,66 (2H, m), 4,65-4,39 (3H, m), 4,15-4,00 (1H, m), 3,63 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,52-3,32 (2H, m), 3,26 (1H, s), 3,22-3,11 (1H, m), 2,85-2,74 (2,5H, m), 2,70-2,62 (0,5H, m), 2,58-2,49 (0,5H, m), 2,37-2,24 (1,5H, m), 2,10-2,00 (1H, m), 1,98-1,72 (4H, m), 1,54-1,37 (3H, m), 0,93 (3H, t).

MS:ESI 587 (M+1)

Exemplo 48

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de (R)-metilo



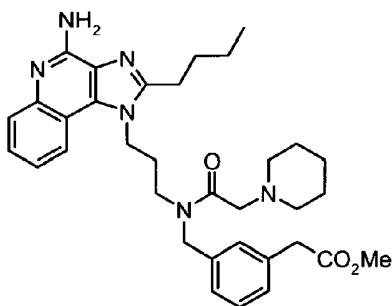
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e (R)-3-pirrolidinol para produzir 169 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 7,99 (0,5H, d), 7,94 (0,5H, d), 7,60 (1H, dd), 7,43-7,39 (1H, m), 7,28-7,20 (2H, m), 7,14-7,02 (3H, m), 6,45 (2H, brs), 4,68-4,66 (2H, m), 4,65-4,39 (3H, m), 4,15-4,00 (1H, m), 3,63 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,52-3,32 (2H, m), 3,26 (1H, s), 3,22-3,11 (1H, m), 2,85-2,74 (2,5H, m), 2,70-2,62 (0,5H, m), 2,58-2,49 (0,5H, m), 2,37-2,24 (1,5H, m), 2,10-2,00 (1H, m), 1,98-1,72 (4H, m), 1,54-1,37 (3H, m), 0,93 (3H, t).

MS:ESI 587 (M+1)

Exemplo 49

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



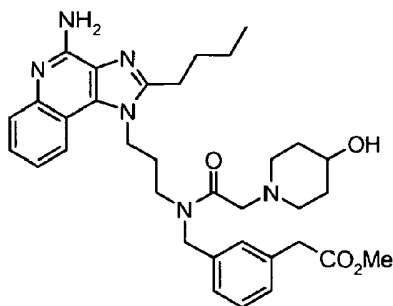
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e piperidina para produzir 300 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,01 (0,5H, d), 7,95 (0,5H, d), 7,63-7,59 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,29-7,20 (2H, m), 7,15-7,09 (2H, m), 7,04-7,01 (1H, m), 6,46 (2H, brs), 4,69 (1H, s), 4,53 (1H, t), 4,48 (1H, s), 4,40 (1H, t), 3,63 (1H, s), 3,60 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,56 (1,5H, s), 3,50 (1H, t), 3,40 (1H), 3,10 (1H, s), 2,93 (1H, s), 2,87-2,81 (2H, m), 2,38-2,32 (2H, m), 2,21-2,14 (2H, m), 2,14-2,06 (1H, m), 1,99-1,90 (1H, m), 1,82-1,71 (2H, m), 1,47-1,31 (8H, m), 0,94 (1,5H, t), 0,93 (1,5H).

MS:ESI 585 (M+1)

Exemplo 50

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



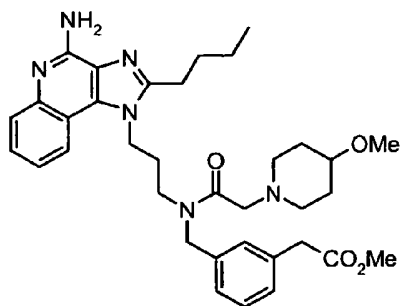
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 600 mg do produto do, passo (i) e 4-hidroxipiperidina para produzir 660 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,01 (0,5H, d), 7,93 (0,5H, d), 7,60 (1H, dd), 7,43-7,38 (1H, m), 7,26-7,19 (2H, m), 7,13-7,10 (2H, m), 7,00 (1H, brs), 6,45 (2H, brs), 4,68 (1H, s), 4,54-4,50 (2H, m), 4,46 (1H, s), 4,41-4,37 (1H, m), 3,63 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,56 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,52-3,43 (1H, m), 3,41-3,28 (1H, m), 3,11 (1H, s), 2,95 (1H, s), 2,85-2,80 (2H, m), 2,68-2,58 (1H, m), 2,51-2,47 (1H, m), 2,16-2,12 (2H, m), 2,00-1,88 (2H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,65-1,53 (2H, m), 1,48-1,33 (2H, m), 1,32-1,23 (2H, m), 0,95-0,90 (3H, m).

MS:ESI 601 (M+1)

Exemplo 51

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



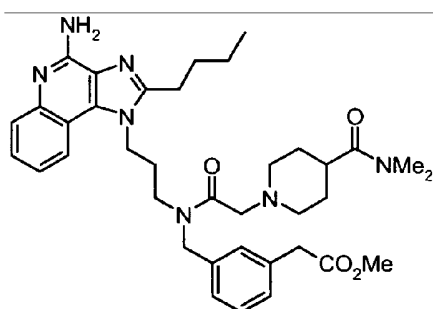
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e 4-metoxipiperidina para produzir 230 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,00 (0,5H, d), 7,93 (0,5H, d), 7,61-7,58 (1H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,26-7,19 (2H, m), 7,13-7,09 (2H, m), 7,00 (1H, brs), 6,45 (2H, brd), 4,67 (1H, s), 4,54-4,50 (1H, m), 4,46 (1H, s), 4,41-4,37 (1H, m), 3,62 (1H, s), 3,59 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,52-3,36 (2H, m), 3,17 (1,5H, s), 3,16 (1,5H, s), 3,13 (1H, s), 3,12-3,00 (1H, m), 2,94 (1H, s), 2,86-2,81 (2H, m), 2,68-2,63 (1H, m), 2,53-2,49 (1H, m), 2,18-2,00 (2H, m), 1,98-1,88 (2H, m), 1,80-1,63 (4H, m), 1,44-1,25 (4H, m), 0,95-0,90 (3H, m).

MS:ESI 615 (M+1)

Exemplo 52

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



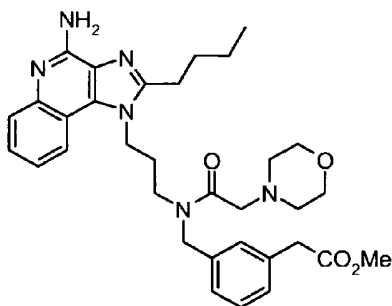
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida para produzir 265 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,00 (0,5H, d), 7,93 (0,5H, d), 7,61-7,58 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,27-7,19 (2H, m), 7,16-7,09 (2H, m), 7,00-6,99 (1H, m), 6,45 (2H, brs), 4,67 (1H, s), 4,54-4,50 (1H, m), 4,46 (1H, s), 4,41-4,37 (1H, m), 3,64 (1H, s), 3,58 (1H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,55 (1,5H, s), 3,50-3,47 (1H, m), 3,41-3,37 (1H, m), 3,33 (1H, s), 3,14 (1H, s), 2,98 (1,5H, s), 2,95 (1,5H, s), 2,93 (1H, s), 2,86-2,74 (6H, m), 2,68-2,64 (1H, m), 2,07-1,84 (4H, m), 1,78-1,70 (2H, m), 1,55-1,37 (6H, m), 0,95-0,90 (3H, m).

MS:ESI 656 (M+1)

Exemplo 53

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo



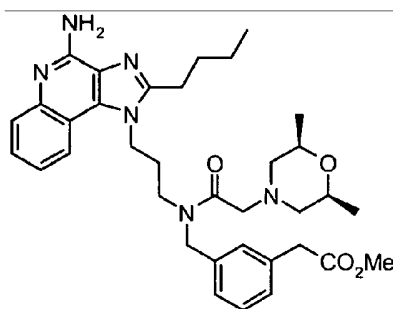
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e morfolina para produzir 294 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,03 (0,5H, d), 7,95 (0,5H, d), 7,63-7,59 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,30-7,20 (2H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 7,04-7,01 (1H, m), 6,46 (2H, d), 4,68 (1H, s), 4,55 (1H, t), 4,47 (1H, s), 4,41 (1H, t), 3,64 (1H, s), 3,60 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,51-3,39 (6H, m), 3,17 (1H, s), 2,98 (1H, s), 2,88-2,82 (2H, m), 2,41-2,37 (2H, m), 2,25-2,20 (2H, m), 2,15-2,06 (1H, m), 2,00-1,91 (1H, m), 1,82-1,72 (2H, m), 1,47-1,37 (2H, m), 0,94 (1,5H, t), 0,93 (1,5H, t)

MS:ESI 587 (M+1)

Exemplo 54

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



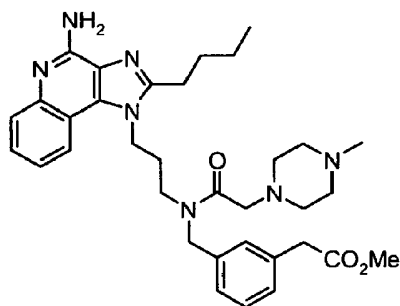
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 206 mg do produto do, passo (i) e cis-2,6-dimetilmorfolina para produzir 232 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,86-7,84 (2H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,35-7,31 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 7,03-6,99 (2H, m), 5,73 (1,5H, brs), 5,56 (0,5H, brs), 4,63 (1,5H, s), 4,57 (0,5H, s), 4,42 (2H, t), 3,68-3,64 (5H, m), 3,58-3,49 (4H, m), 3,22 (1,5H, s), 2,92 (0,5H, s), 2,86-2,75 (4H, m), 2,24-2,05 (2H, m), 1,89-1,81 (4H, m), 1,51-1,45 (2H, m), 1,12-1,10 (6H, m), 0,99 (3H, t).

MS:ESI 615 (M+1)

Exemplo 55

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



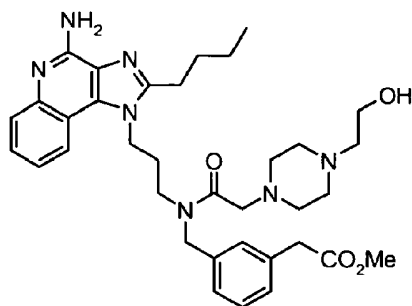
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e 1-metilpiperazina para produzir 320 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,85 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,23 (2H, m), 7,13 (1H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 5,61 (2H, brs), 4,66 (2H, s), 4,44 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,67 (3H, s), 5,63 (2H, s), 3,51 (2H, t), 3,25 (2H, s), 2,84 (2H, t), 2,67-2,25 (6H, m), 2,21 (3H, s), 2,20-2,03 (4H, m), 1,87-1,79 (2H, m), 1,52-1,44 (2H, m), 1,00 (3H, t).

MS:ESI 600 (M+1)

Exemplo 56

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



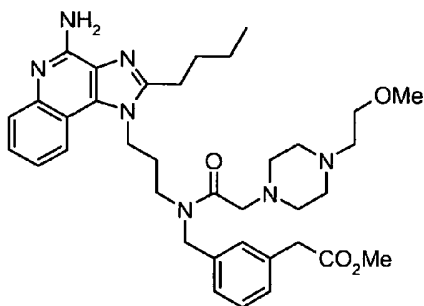
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e 1-piperazinaetanol para produzir 337 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,86 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,13 (1H, m), 7,08-6,99 (2H, m), 5,81 (2H, brs), 4,66 (2H, s), 4,45 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,52 (2H, t), 3,48 (1H, brs), 3,26 (2H, s), 2,85 (2H, t), 2,67-2,03 (14H, m), 1,88-1,81 (2H, m), 1,52-1,45 (2H, m), 1,00 (3H, t).

MS:ESI 630 (M+1)

Exemplo 57

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



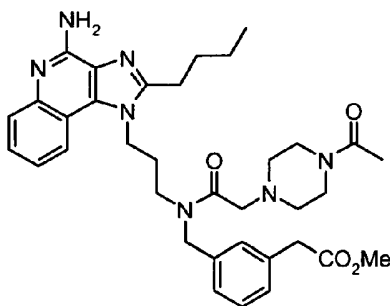
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e 1-(2-metoxietil)piperazina para produzir 354 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,87 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,14 (1H, m), 7,06-6,99 (2H, m), 5,93 (2H, brs), 4,67 (2H, s), 4,43 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,56-3,46 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,25 (2H, s), 2,84 (2H, t), 2,59-2,20 (10H, m), 2,12-2,05 (2H, m), 1,87-1,80 (2H, m), 1,52-1,45 (2H, m), 1,00 (3H, t).

MS:ESI 644 (M+1)

Exemplo 58

2-(3-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



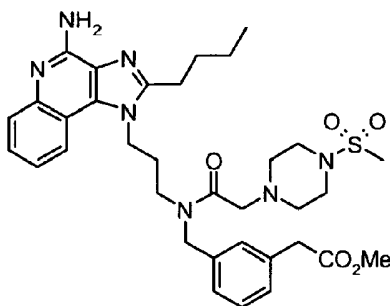
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e 1-acetilpiperazina para produzir 333 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,85 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,14 (1H, m), 7,04-6,97 (2H, m), 5,72 (2H, brs), 4,67 (2H, s), 4,43 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,63-3,27 (6H, m), 3,56 (2H, s), 3,28 (2H, s), 2,85 (2H, t), 2,56-2,07 (6H, m), 2,06 (3H, s), 1,86-1,81 (2H, m), 1,52-1,45 (2H, m), 1,00 (3H, t).

MS:ESI 628 (M+1)

Exemplo 59

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



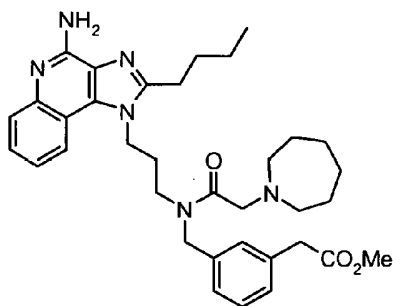
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 297 mg do produto do, passo (i) e 1-metanossulfonil-piperazina para produzir 286 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (0,5H, d), 7,96 (0,5H, d), 7,61 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,30-7,21 (2H, m), 7,15-7,06 (2H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 6,51 (1H, brs), 6,48 (1H, brs), 4,66 (1H, s), 4,55 (1H, t), 4,47 (1 H, s), 4,43 (1H, t), 3,66 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,50-3,42 (2H, m), 3,31 (2H, s), 3,25 (1H, s), 3,04 (1H, s), 2,98-2,90 (4H, m), 2,89-2,82 (2H, m), 2,78 (1,5H, s), 2,77 (1,5H, s), 2,36-2,30 (2H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 2,02-1,94 (1H, m), 1,82-1,73 (2H, m), 1,46-1,38 (2H, m), 0,96-0,91 (3H, m)

MS:ESI 664 (M+1)

Exemplo 60

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



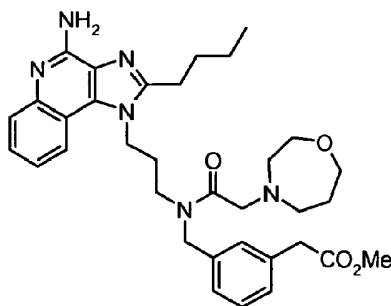
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 201 mg do produto do, passo (i) e homopiperidina para produzir 221 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,87 (0,5H, d), 7,84 (1,5H, d), 7,54-7,50 (1H, m), 7,32-7,30 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,14-7,12 (1H, m), 7,03-7,01 (2H, m), 5,59 (1,5H, brs), 5,50 (0,5H, brs), 4,73 (1,5H, s), 4,57 (0,5H, s), 4,43 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,52 (2H, t), 3,38 (1,5H, s), 3,23 (0,5H, s), 2,87-2,78 (2H, m), 2,71 (3H, t), 2,57 (1H, t), 2,25-2,04 (2H, m), 1,85-1,81 (2H, m), 1,68-1,53 (8H, m), 1,51-1,45 (2H, m), 0,99 (3H, t).

MS:ESI 599 (M+1)

Exemplo 61

2-(3-(N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



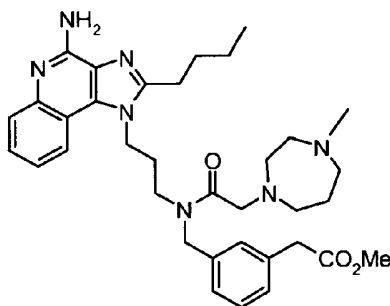
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 257 mg do produto do, passo (i) e homomorforina para produzir 276 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,02 (1/2H, d), 7,96 (1/2H, d), 7,63-7,60 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,30-7,21 (2H, m), 7,16-7,01 (3H, m), 6,46 (2H, brs), 4,68 (1H, s), 4,57-4,51 (1H, m), 4,48 (1H, s), 4,44-4,39 (1H, m), 3,68-3,29 (7H, m), 3,58 (3/2H, s), 3,57 (3/2H, s), 3,16 (1H, s), 2,89-2,81 (2H, m), 2,78-2,65 (5H, m), 2,17-2,08 (1H, m), 2,01-1,92 (1H, m), 1,81-1,61 (5H, m), 1,48-1,37 (2H, m), 0,94 (3/2H, t), 0,94 (3/2H, t).

MS:ESI 601 (M+1)

Exemplo 62

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



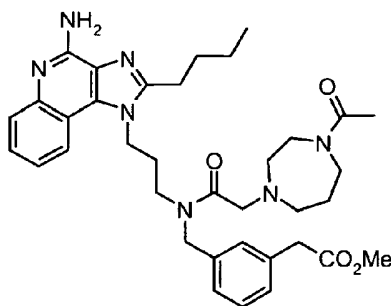
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 200 mg do produto do, passo (i) e N-metil-homopiperazina para produzir 200 mg do composto do título como uma goma.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,86-7,82 (2H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,33-7,31 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 7,02-6,99 (2H, m), 5,46 (2H, brs), 4,65 (1,5H, s), 4,56 (0,5H, s), 4,43 (2H, t), 3,67 (3H, s), 3,57-3,49 (4H, m), 3,41 (1,5H, s), 3,16 (0,5H, s), 2,87-2,80 (5H, m), 2,66-2,56 (5H, m), 2,35 (2,25H, s), 2,34 (0,75H, s), 2,22-2,04 (4H, m), 1,85-1,81 (4H, m), 0,99 (3H, t).

MS:ESI 614 (M+1)

Exemplo 63

2-(3-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



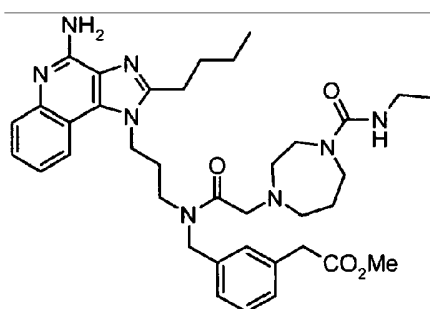
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 270 mg do produto do, passo (i) e N-acetil-homopiperazina para produzir 290 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,82–7,86 (2H, m), 7,52 (1H, m), 7,15–7,32 (4H, m), 6,81–7,00 (1H, m), 5,59 (2H, brs), 4,60 (2H, d), 4,43 (2H, t), 3,40–3,69 (13H, m), 2,73–2,86 (5H, m), 1,81–2,07 (12H, m), 1,46–1,52 (2H, m), 1,25 (2H, m), 0,98–1,01 (3H, m).

MS:ESI 642 (M+1)

Exemplo 64

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



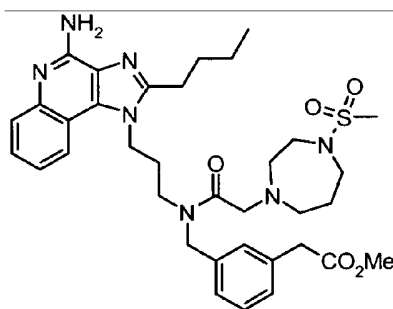
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 300 mg do produto do, passo (i) e N-etil-1,4-diazepano-1-carboxamida para produzir 146 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,83-7,86 (2H, m), 7,52 (1H, t), 6,97-7,33 (5H, m), 5,59 (2H, brs), 4,55 (2H, s), 4,40-4,45 (2H, m), 3,68 (3H, d), 3,55-3,59 (5H, m), 3,38 (4H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 2,73-2,78 (3H, m), 1,81-2,05 (9H, m), 1,47-1,49 (2H, m), 1,26-1,28 (2H, m), 1,10 (3H, t), 0,99 (3H, t).

MS:ESI 671 (M+1)

Exemplo 65

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



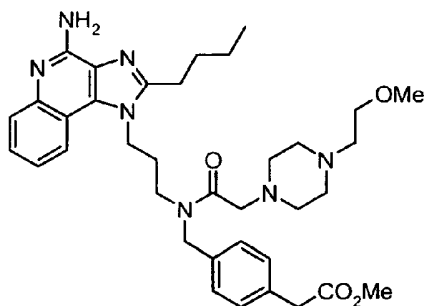
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando 301 mg do produto do, passo (i) e 1-(metilsulfonil)-1,4-diazepano para produzir 239 mg do composto do título como um sólido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,02 (0,5H, d), 7,98 (0,5H, d), 7,61 (1H, d), 7,45-7,40 (1H, m), 7,29-7,20 (2H, m), 7,15-7,06 (2H, m), 7,04-7,01 (1H, m), 6,48 (1H, brs), 6,46 (1H, brs), 4,64 (1H, s), 4,53 (1H, t), 4,47 (1H, s), 4,44 (1H, t), 3,65 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,58 (1,5H, s), 3,57 (1,5H, s), 3,43-3,40 (3H, m), 3,30 (1H, s), 3,27-3,21 (3H, m), 3,17 (1H, t), 3,12-3,08 (1H, m), 2,88-2,84 (2H, m), 2,83 (1,5H, s), 2,82 (1,5H, s), 2,75-2,66 (2H, m), 2,60-2,51 (1H, m), 2,12-2,06 (1H, m), 2,00-1,94 (1H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,70-1,65 (1H, m), 1,65-1,57 (1H, m), 1,46-1,38 (2H, m), 0,96-0,91 (3H, m).

MS:ESI 678 (M+1)

Exemplo 66

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



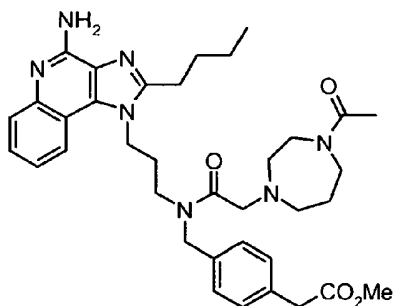
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando o produto do exemplo 1, passo (i). A reacção deste produto (204 mg) e 1-(2-metoxietil)piperazina produziu o composto do título (223 mg) como uma goma.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,00 (0,5H, d, 7,93 (0,5H, d), 7,61-7,59 (1H, m), 7,41 (1H, t), 7,30-7,14 (4H, m), 7,06 (1H, d), 6,45 (2H, brs), 4,66 (1H, s), 4,53 (1H, t), 4,44 (1H, s), 4,40 (1H, t), 3,63 (1H, s), 3,62 (1H, s), 3,59 (3H, s), 3,48-3,37 (2H, m), 3,36-3,31 (4H, m), 3,19 (1,5H, s), 3,17 (1,5H, s), 3,13 (1H, s), 2,97 (1H, s), 2,87-2,81 (2H, m), 2,38-2,29 (4H, m), 2,27-2,19 (4H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,98-1,90 (1H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,46-1,37 (2H, m), 0,95-0,91 (3H, m)

MS:ESI 644 (M+1)

Exemplo 67

2-(4-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo



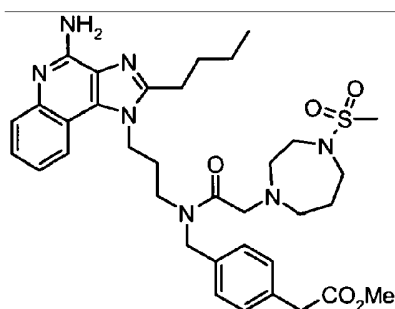
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando o produto do exemplo 1, passo (i). A reacção deste produto (290 mg) e N-acetil-homopiperazina produziu o composto do título (220 mg) como um sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,83-7,86 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,18-7,33 (3H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 5,69 (2H, brs), 4,59 (2H, d), 3,70 (3H, s), 3,40-3,64 (9H, m), 2,73-2,87 (5H, m), 2,05-2,09 (5H, m), 1,80-1,87 (11H, m), 1,46-1,52 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,99 (3H, t)

MS:ESI 642 (M+1)

Exemplo 68

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



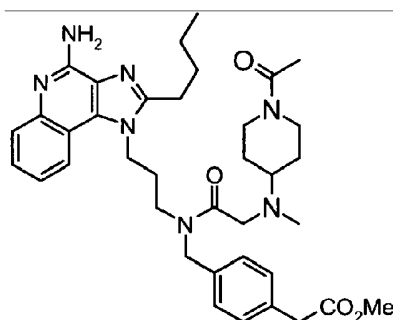
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando o produto do exemplo 1, passo (i). A reacção deste produto (293 mg) e 1-(metilsulfonil)-1,4-diazepano produziu o composto do título (291 mg) como um sólido.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,02 (0,5H, d), 7,96 (0,5H, d), 7,61 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,27-7,21 (2H, m), 7,17-7,13 (2H, m), 7,09-7,05 (1H, m), 6,51 (2H, brs), 4,63 (1H, s), 4,54 (1H, t), 4,44 (1H, s), 4,42 (1H, t), 3,64 (1H, s), 3,62 (1H, s), 3,60 (3H, s), 3,43-3,40 (3H, m), 3,23 (1H, s), 3,27-3,21 (3H, m), 3,17 (1H, t), 3,12-3,08 (1H, m), 2,90-2,83 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,75-2,66 (2H, m), 2,60-2,51 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 2,00-1,95 (1H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,70-1,65 (1H, m), 1,65-1,57 (1H, m), 1,46-1,38 (2H, m), 0,94 (3H, t).

MS:ESI 678 (M+1)

Exemplo 69

2-(4-((2-((1-Acetilpiperidin-4-il) (metil) amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1N-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



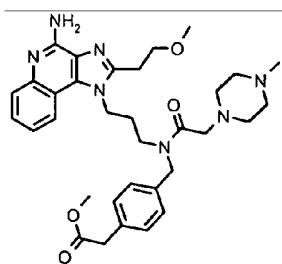
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 39 utilizando o produto do exemplo 1, passo (i). A reacção deste produto (329 mg) e 1-acetil-N-metilpiperidina-4-amina produziu o composto do título (63 mg) como uma goma.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,00 (0,5H, d), 7,94 (0,5H, d), 7,62-7,58 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,24-7,08 (5H, m), 6,49 (2H, brs), 4,66 (1H, s), 4,53-4,49 (1H, m), 4,46-4,30 (3H, m), 3,76-3,70 (1H, m), 3,63 (1H, s), 3,62 (1H, s), 3,58 (3H, s), 3,48-3,33 (2H, m), 3,27 (1H, s), 3,14 (1H, s), 2,86-2,81 (3H, m), 2,65-2,30 (2H, m), 2,18 (1,5H, s), 2,17-2,08 (1H, m), 2,00 (1,5H, s), 1,99-1,91 (4H, m), 1,76-1,72 (2H, m), 1,68-1,54 (1H, m), 1,52-1,38 (3H, m), 1,30-1,02 (2H, m), 0,93 (3H, t).

MS:ESI 656 (M+1)

Exemplo 70

2-(4-(N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo



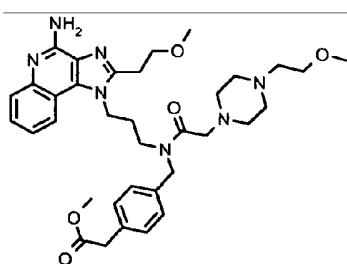
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando N-metilpiperazina (193 mg) e o produto do exemplo 29, passo (v) (207 mg). O composto do título foi obtido como um sólido branco. 51 mg.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03-7,91 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,26-7,07 (m, 5H), 6,45 (brs, 2H), 4,68-4,46 (m, 4H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,64-3,63 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 5H), 3,15-3,01 (m, 4H), 2,42-1,92 (m, 11H).

MS: MULTIMODO+: 602

Exemplo 71

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



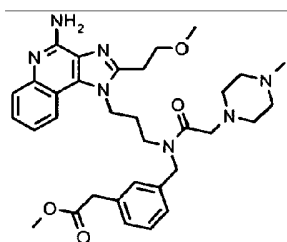
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando 1-(2-metoxietil)piperazina (241 mg) e o produto do exemplo 29, passo (v) (180 mg). O composto do título foi obtido como um sólido incolor. 14 mg.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 8,02-7,94 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,29-7,14 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,71-4,34 (m, 4H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,61-3,58 (m, 3H), 3,53-3,38 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 8H), 3,21-3,18 (m, 3H), 3,17-3,09 (m, 3H), 2,43-2,17 (m, 8H), 2,16-1,90 (m, 2H)

MS: MULTIMODO+: 646

Exemplo 72

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo



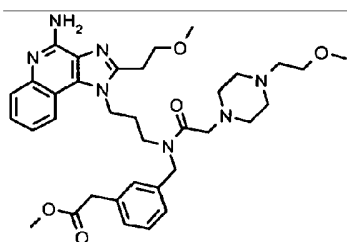
O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando N-metilpiperazina (125 mg) e o produto do passo do exemplo 31 (i) (115 mg). O composto do título foi obtido como uma goma, 26 mg.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,03-7,92 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,45 (brs, 2H), 4,68-4,48 (m, 4H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,59-3,57 (m, 3H), 3,56-3,39 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 5H), 3,16-3,00 (m, 4H), 2,42-1,94 (m, 11H).

MS: MULTIMODO+: 602

Exemplo 73

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo



O composto do título foi preparado através do método do exemplo 29, passo (vi), utilizando 1-(2-metoxietil)piperazina (180 mg) e o produto do passo do exemplo 31 (i) (115 mg). O composto do título foi obtido como uma goma. 34 mg.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,02-7,92 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,45 (brs, 2H), 4,70-4,41 (m, 4H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 5H), 3,56-3,39 (m, 2H), 3,31-3,98 (m, 9H), 2,41-1,92 (m, 10H).

MS: MULTIMODO+: 646

Exemplo 74

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal do ácido dimetanossulfônico

Foi adicionado ácido metanossulfônico (0,048 mL, 0,73 mmol) a uma solução do exemplo 3 (0,2 g) em MeCN (10 mL). A suspensão foi agitada durante 3 horas e o solvente foi evaporado. O sólido resultante foi suspenso em MeCN (2 mL) e agitado durante 7 dias. A mistura foi filtrada utilizando uma centrifugadora, seca à t.a. e foi realizada uma XRPD que confirmou que o polimorfo A foi formado.

Exemplo 75

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de monossacarina

Foi adicionada sacarina (53 mg) em MeOH (1 mL) a uma solução do exemplo 3 (160 mg) em MeOH (1 mL) e agitada à t.a. durante 1 h e o solvente removido. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (1 mL) e foi adicionado MeCN (1 mL) e agitado durante 9 dias. O sólido foi removido por filtração utilizando uma centrifugadora, seco e foi realizada uma XRPD (ver Figura 1A). O mesmo polimorfo foi formado também quando suspenso em água, MeCN e MeOH.

DSC: 167 °C ± 2 °C.

Exemplo 76

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de dissacarina

Foi adicionada sacarina (106 mg) em MeOH (1 mL) a uma solução de produto do exemplo 3 (160 mg) em metanol (1 mL). O resíduo resultante foi dissolvido em THF (2 mL) e agitado durante 9 dias. O sólido foi removido por filtração utilizando uma centrífugadora, seco e foi realizada uma XRPD (ver Figura 2A). O mesmo polimorfo foi também formado quando suspenso em dioxano, 1:1 EtOAc:éter, MeCN, 1:1 EtOAc:MeCN e 1:1 THF:MeCN.

DSC: 200 °C ± 2 °C.

Exemplo 77

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de ácido di 1-hidroxi-2-naftóico

Foi adicionado ácido 1-hidroxi-2-naftóico (138 mg) em MeOH (5 mL) ao exemplo 3 (200 mg) em MeOH (10 mL) e a solução foi agitada durante 2 h à t.a. Os solventes foram evaporados, foi adicionado EtOAc (6 mL) e a mistura foi agitada durante 40 h à t.a. O sólido foi filtrado e seco e foi realizada uma XRPD (ver Figura 3A). O mesmo polimorfo (A) foi formado também quando suspenso em MeOH e EtOH. Um segundo polimorfo (B) foi formado

com suspensão em acetona, DCM, água e iso-hexano (ver Figura 3C).

DSC (Polimorfo A): Sofre uma transição de fase a $120\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (início). A fase C resultante funde a $153\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (início).

DSC (Polimorfo B): Início da fusão a $152\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$

Exemplo 78

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de ácido dibenzenossulfônico

Foi adicionado ácido benzenossulfônico (116 mg) em MeCN (5 mL) ao exemplo 3 (200 mg) em MeCN (10 mL). O solvente foi evaporado e foi adicionado EtOAc (12 mL) e a solução resultante foi agitada durante 5 dias à temperatura ambiente. O sólido foi filtrado, seco e foi realizada uma XRPD (ver Figura 4A).

Exemplo 79

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de ácido mandélico

Foi adicionado ácido mandélico (56 mg) ao exemplo 3 (200 mg) em MeCN (5 mL). O solvente foi evaporado e a goma resultante foi suspensa em éter dietílico durante 4 dias. O sólido foi filtrado, seco e foi realizada uma XRPD (ver Figura 5A).

DSC: Início da fusão a 104 °C ± 2 °C

Exemplo 80

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de ácido fumárico

Foi adicionado ácido fumárico (85 mg) dissolvido em MeOH (10 mL) ao produto do exemplo 3 em MeOH (10 mL) e agitado durante 20 min. O solvente foi removido e a goma resultante foi agitada numa mistura de EtOAc (5 mL) e THF (5 mL) durante 10 dias, depois filtrada e foi realizada uma XRPD (ver Figura 6A).

DSC: Início da fusão a 175 °C ± 2 °C

Exemplo 81

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo, sal de ácido dimetanossulfônico

Foi adicionado ácido metanossulfônico (0,024 mL) ao exemplo 3 (0,2 g) em acetonitrilo (10 mL). A mistura foi agitada durante 3 horas, o sólido filtrado, seco e foi realizada uma XRPD para produzir o polimorfo A (ver Figura 7A). A suspensão deste sólido em EtOAc (10 mL) durante 2 dias à t.a. produziu o polimorfo B (ver Figura 7C).

DSC (Polimorfo A): Início da fusão a 218 °C ± 2 °C.

Ensaio Biológico

Ensaio de TLR7 humano

A sequência variante mais comum de TLR7 humano (representada pela sequência EMBL AF240467) foi clonada no vector de expressão da célula de mamífero pUNO e transfectada numa linha celular HEK293 que expressa já estavelmente o plasmídeo repórter pNiFty2-SEAP; a integração do gene repórter foi mantida por selecção com o antibiótico zeocina. Os transfectantes com expressão estável de TLR7 foram seleccionados utilizando o antibiótico blasticidina. Nesta linha celular repórter, a expressão da fosfatase alcalina excretada (SEAP) é controlada por promotor composto NFkB/ELAM-1 compreendendo cinco locais NFkB combinados com o promotor ELAM-1 proximal. A sinalização de TLR conduz à translocação de NFkB e activação do promotor resulta na expressão do gene SEAP. A activação específica de TLR7 foi avaliada por determinação do nível de SEAP produzido após incubação de um dia para o outro das células a 37 °C com o composto padrão na presença de 0,1% (v/v) de dimetilsulfóxido (DMSO). A indução dependente da concentração da produção de SEAP por compostos foi expressa como a concentração de composto que produziu metade do nível máximo de indução de SEAP para esse composto (pEC₅₀).

Exemplo N°	pEC₅₀	Exemplo N°	pEC₅₀
1	6,5	2	6,4
3	7,1	4	7,4
5	6,5	6	6,6
7	6,4	8	6,5
9	6,2	10	6,3

(continuação)

Exemplo N°	pEC₅₀	Exemplo N°	pEC₅₀
11	6,6	12	6,6
13	6,8	14	6,6
15	6,4	16	6,9
17	6,8	18	7,2
19	6,6	20	6,6
21	6,2	22	6,2
23	6,6	24	7,1
25	6,7	26	6,5
27	7,4	28	6,7
29	7,0	30	6,7
31	6,8	32	6,8
33	6,8	34	6,5
35	6,7	36	6,7
37	6,4	38	5,8
39	6,8	40	6,9
41	7,1	42	5,8
43	6,9	44	6,6
45	5,8	46	7,2
47	6,4	48	6,4
49	7,1	50	6,3
51	6,7	52	6,2
53	6,1	54	6,0
55	7,1	56	6,3
57	7,3	58	5,9
59	6,1	60	7,1
61	6,4	62	6,6
63	6,3	64	5,9
65	6,2	66	6,8
67	6,3	68	6,3
69	6,4	70	6,4

(continuação)

Exemplo Nº	pEC₅₀	Exemplo Nº	pEC₅₀
71	6,7	72	6,3
73	6,3		

Efeito do composto do Exemplo 3 na inflamação pulmonar induzida por antigénio no modelo de asma de rato

Os ratos foram sensibilizados e desafiados para produzir inflamação das vias aéreas alérgica de um modo semelhante àquela descrita por Underwood et al. (British Journal of Pharmacology 2002; 137: 263-275, 2002). Os ratos Brown-Norway machos foram sensibilizados subcutaneamente com ovalbumina (OVA) e hidróxido de alumínio no dia 0, e desafiados com solução de OVA na forma de aerossol no dia 14. O composto do Exemplo 3 foi administrado duas vezes intratraquealmente 24 horas antes e 24 horas após o desafio com OVA e o fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) foi recolhido 48 horas após o desafio com OVA. Depois os eosinófilos e as citocinas Th2 (IL-5 e IL-13) no BALF foram medidos para avaliar a eficácia do composto do Exemplo 3. Os resultados obtidos são mostrados na seguinte tabela.

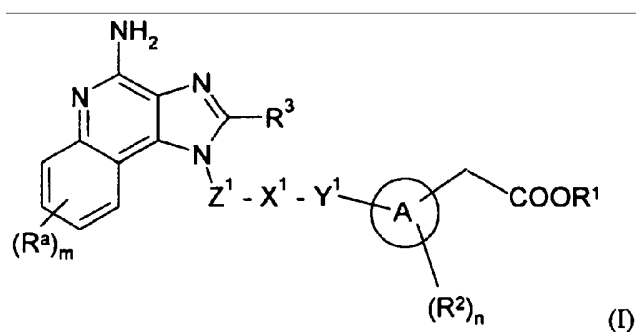
Eosinófilos e citocinas Th2 em BALF

Grupo (n=8)	Dose (mg/kg)	Eosinófilos (células/BALF)	IL-5 (pg/mL de BALF)	IL-13 (pg/mL de BALF)
Controlo normal	-	7,5 ± 3,5	3,8 ± 3,8	< 4,9
Controlo do desafio com OVA	-	476,7 ± 142,8	418,9 ± 151,0	103,2 ± 50,5
Exemplo 3	0,1	67,2 ± 16,3	18,0 ± 8,7	< 4,9
Exemplo 3	1	36,2 ± 11,3	11,3 ± 7,5	< 4,9
Média±SE (n=8)				

Lisboa, 19 de Outubro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



em que

R^1 representa um alquilo C_1-C_6 de cadeia linear, substituído opcionalmente com um ou mais substituintes seleccionados independentemente de halogéneo, ciano, hidroxilo e alcoxilo C_1-C_3 ;

Z^1 representa um grupo alquileno C_2-C_6 ou cicloalquileno C_3-C_8 ;

X^1 representa NR^5 , $>N-COR^5$, $CONR^5$, NR^5CO , SO_2NR^5 , $>N-SO_2R^5$, NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 ou NR^6CONR^5 , $S(O)_p$ ou O;

Y^1 representa uma ligação simples ou alquileno C_1-C_6 ;

cada R^2 é independentemente seleccionado de halogéneo, ciano, hidroxilo, tiol, alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcoxilo C_1-C_3 , haloalcoxilo C_1-C_3 , alquiltio C_1-C_3 , alquilsulfonilo C_1-C_3 e alquilsulfinilo C_1-C_3 ;

R^3 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído com alcóxido C_{1-6} ;

cada R^a é independentemente seleccionado de halogéneo, ciano, hidróxido, tiol, alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , alcóxido C_1-C_3 , haloalcóxido C_1-C_3 , alquiltio C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-3} e alquilsulfinilo C_{1-3} ;

R^5 representa hidrogénio, um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um grupo de anel O, $S(O)_p$ ou NR^{10} , um grupo alquilo C_1-C_6 ou grupo cicloalquilo C_3-C_6 , estando os últimos dois grupos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de NR^7R^8 ou R^9 ,

ou R^5 é um alquilenos C_1-C_6 que pode estar ligado a um átomo de carbono num grupo alquilenos C_2-C_6 Z^1 para formar um anel contendo azoto de 4-7 membros saturado;

desde que, quando X^1 for $>N-SO_2R^5$, R^5 não representa hidrogénio;

R^7 e R^8 representam, cada, independentemente hidrogénio, um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um grupo de anel O, $S(O)_p$ ou NR^{10a} , alquilo C_1-C_6 ou cicloalquilo C_3-C_6 , estando os últimos dois grupos opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, $S(O)_qR^{11}$, OR^{12} , CO_2R^{12} , $OC(O)R^{12}$, $SO_2NR^{12}R^{13}$, $CONR^{12}R^{13}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}SO_2R^{14}$, $NR^{12}COR^{13}$, ou um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um grupo de anel O, $S(O)_p$ ou NR^{10b} ,

ou R^7 e R^8 em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um anel heterocíclico saturado de 3 a 8

membros compreendendo um átomo de azoto de anel e opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de azoto, oxigénio, enxofre e sulfonilo, estando o anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, $S(O)_qR^{15}$, OR^{15} , CO_2R^{15} , COR^{15} , $OC(O)R^{15}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}SO_2R^{17}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CO_2R^{16}$, heteroarilo, haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 e alquilo C_1-C_6 , estando os últimos dois grupos opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente seleccionados de ciano, $S(O)_qR^{18}$, OR^{18} , CO_2R^{18} , $SO_2NR^{18}R^{19}$, $CONR^{18}R^{19}$ ou $NR^{18}R^{19}$;

R^9 representa halogéneo, ciano, CO_2R^{20} , $S(O)_qR^{20}$, OR^{20} , $SO_2NR^{20}R^{22}$, $CONR^{20}R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{21}$, $NR^{20}CO_2R^{21}$, $NR^{20}COR^{22}$ ou um anel heterocíclico saturado de 3 a 8 membros compreendendo um grupo de anel NR^{10c} ;

R^{10} , R^{10a} , R^{10b} e R^{10c} representam independentemente hidrogénio, CO_2R^{23} , $S(O)_qR^{23}$, COR^{24} , ou um grupo alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 ou cicloalquilo C_3-C_8 , cada dos quais pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de halogéneo, ciano, OR^{25} ou $NR^{25}R^{26}$;

R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{24} , R^{25} e R^{26} representam, cada, independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{14} , R^{17} , R^{21} e R^{23} representam, cada, independentemente alquilo C_1-C_6 ou cicloalquilo C_3-C_6 ;

m, n, p e q representam, cada, independentemente um número inteiro 0, 1 ou 2; e

A representa um grupo heteroarilo C₅-C₁₂ monocíclico ou bicíclico ou arilo C₆-C₁₀ monocíclico ou bicíclico contendo 1-3 heteroátomos;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é metilo.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que Z¹ é n-propileno.
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que X¹ é um grupo NR⁵ ou >NCOR⁵.
5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que X¹ é >NCOR⁵.
6. Composto de acordo com a reivindicação 4 ou reivindicação 5, em que R⁵ é hidrogénio ou um alquilo C₁-C₆ substituído opcionalmente com um ou mais grupos NR⁷R⁸ ou R⁹, em que R⁷, R⁸ e R⁹ são como definidos na reivindicação 1.
7. Composto de acordo com a reivindicação 4 ou reivindicação 5, em que R⁵ é um alquilenos C₁-C₆ que pode estar ligado a um átomo de carbono num grupo Z¹ alquilenos C₂-C₆ para formar um anel contendo azoto de 4-7 membros saturado.
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que Y¹ representa alquilenos C₁-C₆.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que A é fenilo.
10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que n é 0.
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R³ é n-butilo, metoxietilo ou etoximetilo.
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que m é 0.
13. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de:

2-(4-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal de di-trifluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo,

[4-({[3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etilo]amino}metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

4-(2-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de etilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)-piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(1-(2-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)-piperidin-4-il)acetato de etilo,

1-(2-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)-piperidina-4-carboxilato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-(((3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (S)-metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil)(metil)amino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxietil)amino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoil)-1,4-diazepan-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-((1-Acetilpiperidin-4-il)(metil)amino)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo, e

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo; ou

um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um destes.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de:

2-(4-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propilamino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal de di-trifluoroacetato de 2-(3-((4-((4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo,

[4-({[3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil][2-(dimetilamino)etil]amino}metil)fenil]acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(etoximetil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-(((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(dimetilamino)propil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(etil(metil)amino)propil)amino)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-(((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metilsulfonil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

4-(2-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)-piperazina-1-carboxilato de etilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)-piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(1-(2-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)acetato de etilo,

1-(2-((3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)amino)-2-oxoetil)-piperidina-4-carboxilato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

Sal de sacarina de 2-(3-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-3-(piperidin-1-il)propanamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-(((3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)(3-morfolinopropil)amino)metil)-fenil)acetato de metilo,

Sal de dissacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (S)-metilo,

Sal de dissacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,

Sal de dissacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal de dissacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-hidroxietil)(metil)amino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2-metoxietil)(metil)amino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(butil(metil)amino)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dipropilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(bis(2-hidroxietil)amino)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(metil(tetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azetidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]-quinolin-1-il)propil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de (R)-metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(piperidin-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-morfolinoacetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(azepan-1-il)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(1,4-oxazepan-4-il)acetamido)metil)fenil)-acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)metil)-fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(etilcarbamoil)-1,4-diazepan-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((2-((1-Acetilpiperidin-4-il) (metil) amino)-N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal do ácido dimetanossulfônico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal de monossacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal de dissacarina de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal do ácido di-1-hidroxi-2-naftóico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal do ácido dibenzenossulfônico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)acetamido)metil)fenil)acetatode metilo,

Sal do ácido mandélico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

Sal do ácido fumárico de 2-(4-((N-(3-(4-amino-2-butil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(dimetilamino)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

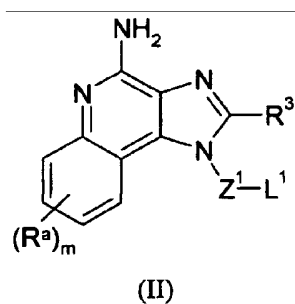
2-(4-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo,

2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-acetamido)-metil)fenil)acetato de metilo, e

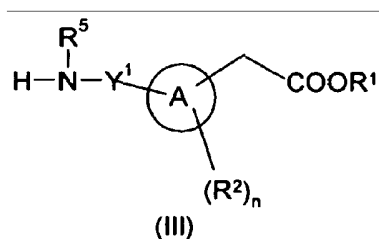
2-(3-((N-(3-(4-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)propil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-acetamido)metil)fenil)acetato de metilo.

15. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, como acima definido, o qual também compreende:

(a) quando X^1 for um grupo NR^5 , fazer reagir um composto de fórmula (II)

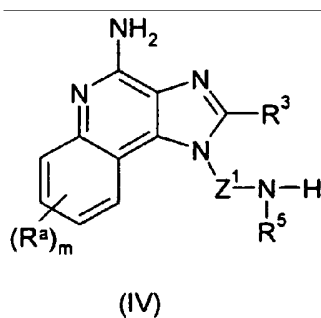


em que Z^1 , R^3 , R^a e m são como definidos na fórmula (I) e L^1 é um grupo abandonante, com um composto de fórmula (III)

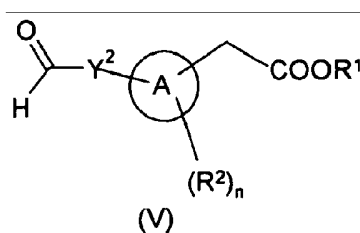


em que Y^1 , R^1 , R^2 , R^5 , A e n são como definidos na fórmula (I); ou

(b) quando X^1 for um grupo NR^5 e Y^1 for alquilenos C_1-C_6 , fazer reagir um composto de fórmula (IV)

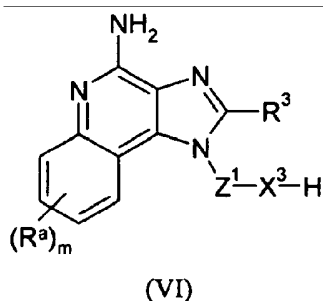


em que R^a , R^3 , R^5 , Z^1 e m são como definidos na fórmula (I), com um composto de fórmula (V)

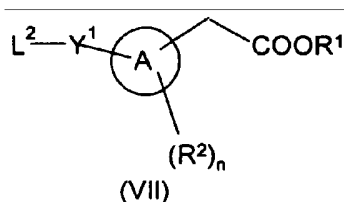


em que R^1 , R^2 , A e n são como definidos na fórmula (I) e Y^2 é uma ligação ou um grupo alquilenos C_{1-5} na presença de um agente redutor adequado (e. g., triacetoxiboro-hidreto de sódio); ou

(c) quando X^1 for um grupo NR^5 , O ou S, fazer reagir um composto de fórmula (VI)



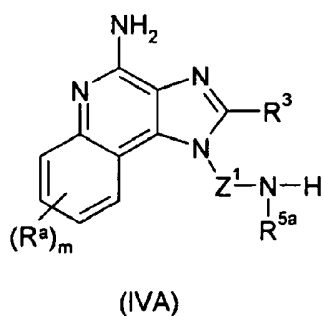
em que X^3 é um grupo NR^5 , O ou S, e Z^1 , R^3 , R^5 , R^a e m são como definidos na fórmula (I), com um composto de fórmula (VII)



em que Y^1 , R^1 , R^2 , A e n são como definidos na fórmula (I) e L^2 é um grupo abandonante; ou

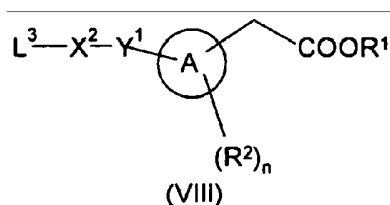
(d) quando X^1 for um grupo $S(O)_p$ em que p é 1 ou 2, oxidação de um composto de fórmula (I) em que X^1 é S; ou

(e) quando X^1 for um grupo NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 ou NR^6CONR^5 , fazer reagir um composto de fórmula (IVA)



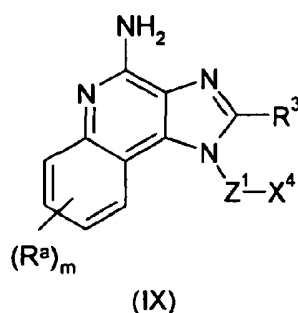
em que R^a , R^3 , Z^1 e m são como definidos em relação à fórmula (I) e R^{5a} é um grupo R^5 ou R^6 como definido em relação à fórmula (I),

com um composto de fórmula (VIII)



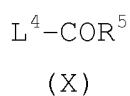
em que L^3 é um grupo abandonante, tal como halo, X^2 é um grupo CO, SO_2 , CONR^6 ou CONR^5 respectivamente, e Y^1 , R^1 , R^2 , A e n são como definidos em relação à fórmula (I); ou

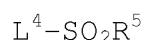
(f) quando X^1 for CONR^5 ou SO_2NR^5 , fazer reagir um composto de fórmula (IX)



em que X^4 é um ácido activado, tais como um cloreto ácido ou SO_2Cl , R^a , R^3 , Z^1 e m são como definidos na fórmula (I), com um composto de fórmula (III) como acima definido; ou

(h) quando X^1 for $>\text{N}-\text{COR}^5$ ou $>\text{N}-\text{SO}_2\text{R}^5$, fazer reagir um composto de fórmula (I) em que X^1 é NR^5 em que R^5 é hidrogénio, com um composto de fórmula (X) ou (XI) respectivamente





(XI)

em que L^4 é um grupo abandonante, tal como halo, por exemplo, cloro, e R^5 é definido em relação à fórmula (I);

e posteriormente, se desejado ou necessário, realizar um ou mais dos seguintes passos:

- converter o composto obtido num composto adicional de fórmula (I)
- remover quaisquer grupos protectores
- formar um sal farmacêuticamente aceitável do composto.

16. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.
17. Composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, para utilização no tratamento de doenças alérgicas ou virais ou cancros ou para utilização no tratamento de asma, COPD, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, cancro, hepatite B, hepatite C, HIV, HPV, infecções bacterianas e dermatose.
18. Composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 para utilização em terapia.

19. Composto de fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 para utilização no tratamento de uma doença ou estado das vias aéreas obstrutivas.

Lisboa, 19 de Outubro de 2012

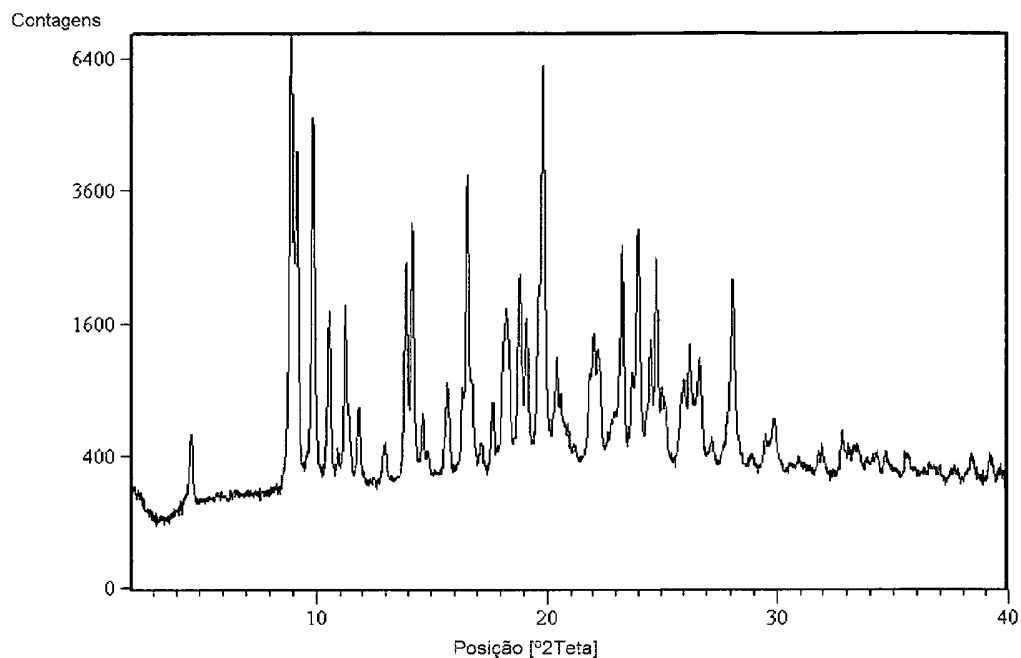


FIG.1A (SAL DE MONOSSACARINA)

XRPD de sal de monossacarina do Exemplo 75			XRPD de sal de monossacarina do Exemplo 75		
2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)
4.6027	19.1988	6.01	20.3882	4.35598	13.6
8.9098	9.92524	100	20.8927	4.25192	3.95
9.1314	9.6849	61.03	21.1494	4.20089	1.58
9.8454	8.98409	69.6	21.8231	4.07272	10.91
10.51	8.41743	21.3	21.9795	4.04409	17.47
11.2296	7.87957	22.53	22.2481	3.99586	12.85
11.7811	7.5119	6.96	23.2144	3.83168	35.37
12.9131	6.85585	3.57	23.6825	3.75699	10.81
13.8621	6.38856	31.7	23.9396	3.71722	39.35
14.1521	6.25829	41.66	24.4758	3.63698	14.01
14.5973	6.0684	5.88	24.74	3.59875	33.28
15.7051	5.64275	10.06	25.1925	3.53513	5.5
16.3208	5.43125	8.33	26.0071	3.42622	10.16
16.5399	5.35979	53.4	26.2171	3.39924	16.71
17.133	5.17556	2.08	26.6578	3.34404	14.3
17.6229	5.03276	7.27	27.1841	3.28049	2.35
18.2299	4.86653	21.53	28.0794	3.17789	30.19
18.7762	4.72618	30.22	28.9366	3.08566	1.08
19.0702	4.65395	20.18	29.4677	3.03125	3.24
19.789	4.48651	91.01	29.8812	2.99024	5.24

Exactidão - +/- 0.1° 2 θ

FIG. 1B

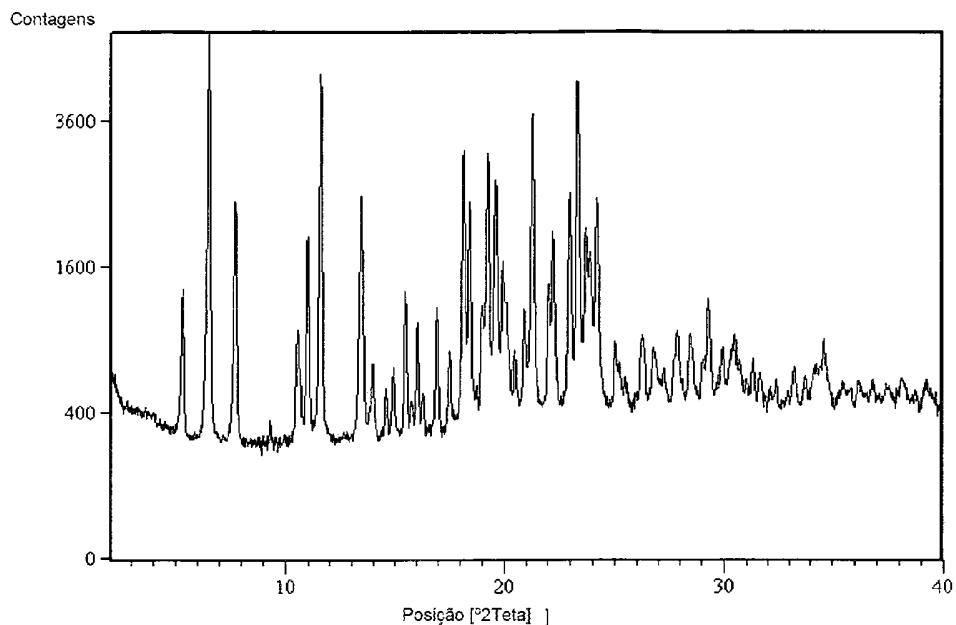


FIG. 2A (SAL DE DISSACARINA)

XRPD de sal de dissacarina do Exemplo 76			XRPD de sal de dissacarina do Exemplo 76		
2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)
5.3416	16.54474	21.48	20.48	4.33667	11.62
6.5352	13.52536	100	20.926	4.24524	18.81
7.7301	11.43711	43.63	21.3066	4.17025	70.99
10.5656	8.37323	15.03	22.0152	4.0376	23.34
11.0105	8.03589	34.62	22.2192	4.00099	36.23
11.571	7.64786	85.25	22.9506	3.87512	46.28
13.4171	6.59942	46.07	23.3028	3.81733	82.34
13.9647	6.34183	9.55	23.6699	3.75896	36.71
14.5655	6.08159	6.09	23.8781	3.72665	30.13
14.9236	5.93645	8.99	24.1747	3.68161	44.6
15.4756	5.72591	22.74	24.9916	3.56308	12.8
16.0299	5.52916	16.13	25.1745	3.53761	8.4
16.299	5.43845	4.99	25.4647	3.49794	7.32
16.9477	5.23174	18.92	26.2197	3.39891	13.45
17.5357	5.0576	11.45	26.7323	3.33489	11.63
18.16	4.88512	58.41	27.255	3.27211	8.88
18.4462	4.80996	43.87	27.8797	3.20019	14.91
18.9933	4.67264	19.42	28.4616	3.13608	14.13
19.2675	4.60674	58.35	29.0496	3.07392	9.74
19.6257	4.52347	50.09	29.2983	3.0484	20.85
19.9548	4.4496	28.78	29.9366	2.98483	11.57
20.0562	4.42733	21.3	Exactidão - +/- 0.1° 2 θ		

FIG. 2B

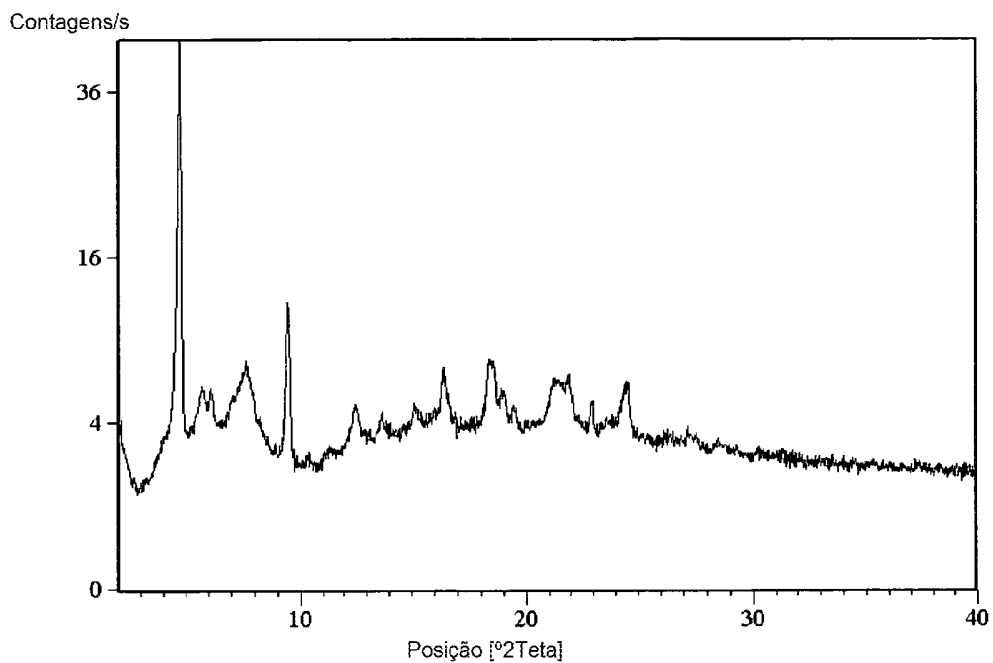


FIG. 3A (SAL DO ÁCIDO DI-1-HIDROXI-2-NAFTÓICO – POLIMORFO A)

XRPD de sal do ácido di-1-hidroxi-2-naftóico do Exemplo 77 (Polimorfo A)		
2θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)
4.7239	18.70671	100
5.7221	15.44541	9.69
6.1232	14.43435	9.1
7.653	11.55211	12.26
9.4531	9.35595	23.08
12.5007	7.08107	5.48
16.3724	5.41425	9.76
18.318	4.84334	10.66
18.9742	4.67728	6.75
21.225	4.1861	8.39
21.8629	4.06539	9.02
24.521	3.63038	8.04
Exactidão - +/- 0.1° 2 θ		

FIG. 3B

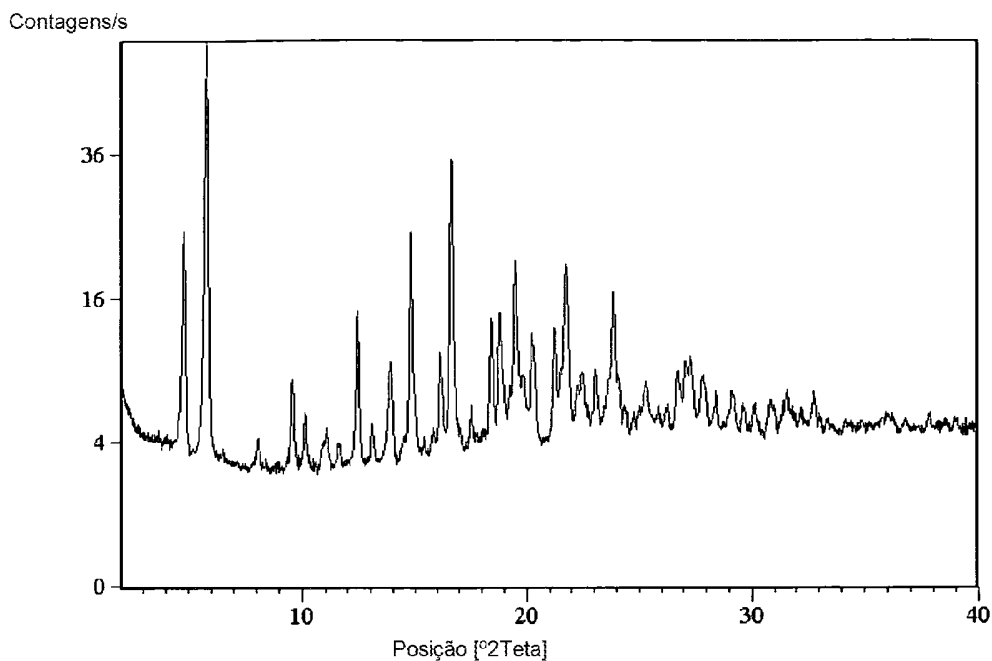


FIG. 3C (SAL DO ÁCIDO DI-1-HIDROXI-2-NAFTÓICO – POLIMORFO B)

XRPD de sal do ácido di-1-hidroxi-2-naftóico do Exemplo 77 (Polimorfo B)			XRPD de sal do ácido di-1-hidroxi-2-naftóico do Exemplo 77 (Polimorfo B)		
2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)
4.8063	18.38615	38.26	19.8613	4.47034	9.24
5.81	15.21174	100	20.2118	4.3936	15.96
9.5943	9.21866	9.9	21.2346	4.18424	17.11
10.1504	8.71481	5.65	21.7365	4.08874	29.77
11.0872	7.98043	3.35	22.2304	3.999	7.14
12.4293	7.12159	21.53	22.4306	3.96375	9.3
13.0432	6.78776	3.79	23.0259	3.86261	9.53
13.9071	6.36798	12.1	23.8564	3.73	23.52
14.7768	5.9951	38.98	24.3758	3.65167	3.77
16.125	5.49676	13.36	25.2656	3.52506	6.94
16.6667	5.3193	58.72	26.7118	3.3374	8.59
18.4539	4.80797	19.13	27.0973	3.29079	10.21
18.7766	4.72606	20.04	27.3424	3.26185	9.6
19.4876	4.55521	31.07	27.8233	3.20656	7.54
Exactidão - +/- 0.1° 2 θ					

FIG. 3D

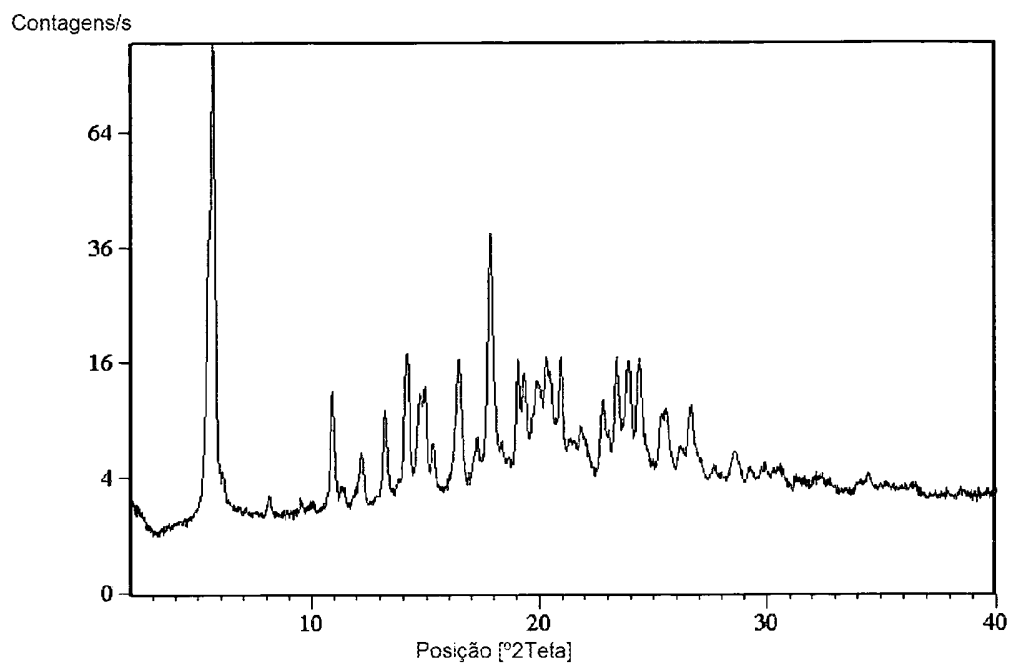


FIG. 4A (SAL DO ÁCIDO DIBENZENOSSULFÔNICO)

XRPD de sal do ácido dibenzenossulfônico do Exemplo 78			XRPD de sal do ácido dibenzenossulfônico do Exemplo 78		
2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)
5.6755	15.57211	100	19.8994	4.46187	9.18
6.1143	14.45531	2.78	20.3201	4.37043	13.55
8.1512	10.84715	1.03	20.4911	4.33433	10.69
10.9335	8.09227	10.56	20.9469	4.24106	13.56
11.4099	7.75545	1.11	21.8147	4.07426	3.88
12.2121	7.24774	3.93	22.7755	3.90452	7.12
13.1924	6.71132	7.94	23.348	3.81006	12.08
14.1561	6.25652	15.76	23.6102	3.76833	4.41
14.6713	6.03797	8.69	23.8936	3.72427	12.9
14.93	5.9339	10.83	24.4017	3.64786	12.84
15.2689	5.80297	3.81	25.3118	3.51872	5.14
16.4498	5.38894	14.64	25.55	3.48647	5.79
17.269	5.13511	3.79	26.1539	3.40731	2.14
17.8509	4.969	38.94	26.6509	3.34489	6.63
19.089	4.64943	13.52	28.6269	3.11834	2.36
19.363	4.58424	11.11			
			Exactidão - +/- 0.1° 2 θ		

FIG. 4B

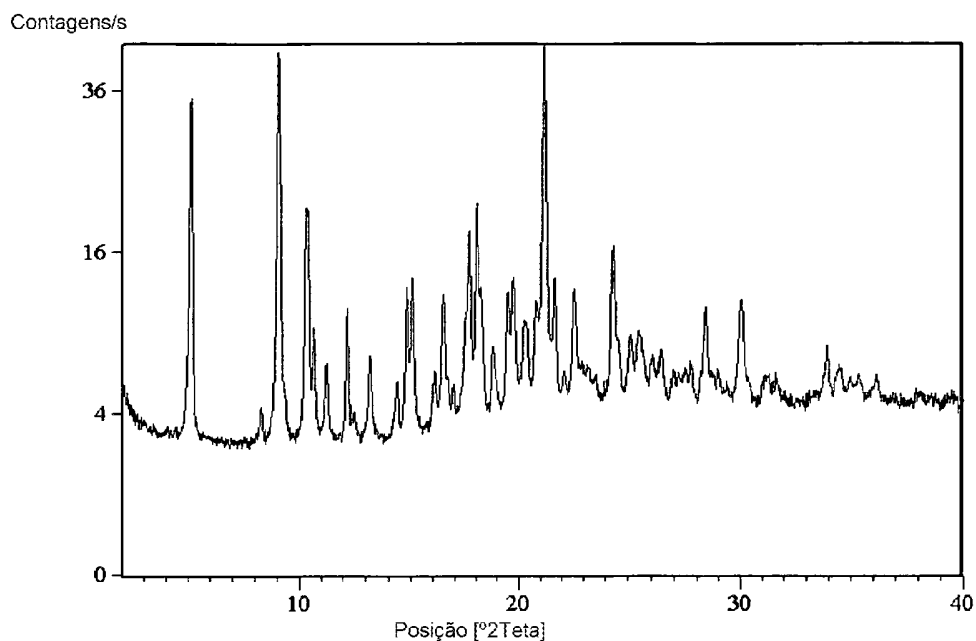


FIG. 5A (SAL DO ÁCIDO MANDÉLICO)

XRPD de sal do ácido mandélico do Exemplo 79			XRPD de sal do ácido mandélico do Exemplo 79		
2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)
5.1472	17.16896	82.35	19.7845	4.48752	23.07
8.3078	10.64308	4.02	20.231	4.38947	13.36
9.0958	9.72265	100	20.7878	4.27315	15.53
10.2997	8.5888	43.04	21.1786	4.19517	98.07
10.4217	8.48848	42.71	21.6432	4.10615	22.36
10.6849	8.27997	15.5	22.0976	4.02274	3.5
11.2539	7.86259	9.93	22.5339	3.94582	18.75
12.1939	7.25851	20.59	24.3326	3.65807	30.11
13.1727	6.72132	11.23	25.088	3.54962	10.15
14.3686	6.16447	7	25.4463	3.50043	10.77
14.812	5.98093	24.74	26.0294	3.42332	5.7
15.0598	5.88307	25.97	26.4733	3.36692	6.81
16.0857	5.51009	7.15	26.9757	3.30535	4.06
16.4839	5.37788	21.39	27.7609	3.21362	5.14
16.9482	5.23156	3.28	28.4138	3.14124	15.98
17.6773	5.01741	35.25	30.0483	2.97399	17.11
18.0478	4.91525	43.63	33.8863	2.64543	8.75
18.2801	4.8533	19.43	34.5222	2.59814	4.49
18.8177	4.71584	9.01	36.1464	2.48504	3.43
19.5288	4.54568	19.82			
			Exactidão - +/- 0.1° 2 θ		

FIG. 5B

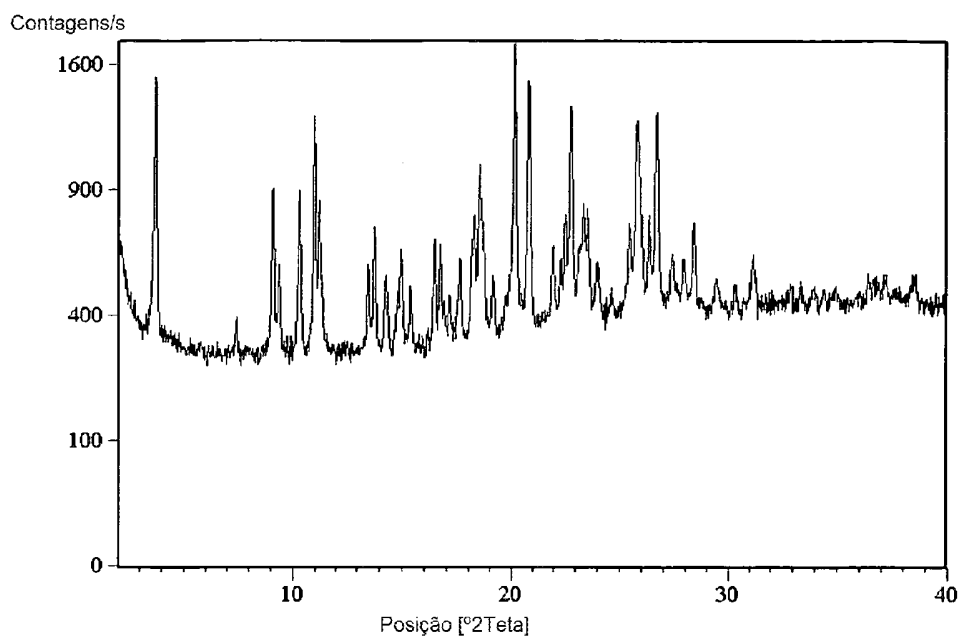


FIG. 6A (SAL DO ÁCIDO FUMÁRICO)

XRPD de sal do ácido fumárico do Exemplo 80			XRPD de sal do ácido fumárico do Exemplo 80		
2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)
3.7157	23.77979	85.21	19.1644	4.6313	11.9
7.424	11.90803	7.02	20.163	4.40412	100
9.102	9.71612	45.78	20.8172	4.26718	80.16
9.3738	9.43499	21.69	21.9414	4.05101	18.46
10.2967	8.5913	43.78	22.5111	3.94977	26.14
10.975	8.06179	72.65	22.7739	3.90478	67.34
11.1962	7.90301	40.65	23.3279	3.81329	30.59
13.4704	6.57342	20.7	23.5443	3.77873	24.66
13.7631	6.43426	32.21	23.9771	3.71148	11.39
14.2837	6.20091	17.35	25.4314	3.50245	24.21
14.9399	5.93001	23.83	25.7829	3.45549	60.28
15.3787	5.76179	13.93	26.3371	3.38403	25.4
16.4489	5.38924	26.02	26.6728	3.34219	62.3
16.7137	5.30444	23.84	27.3812	3.25732	12.4
17.1441	5.17223	8.56	27.9344	3.19405	12.42
17.621	5.03332	18.29	28.4154	3.14107	24.11
18.2853	4.85193	31.96	29.4614	3.03189	7.74
18.5334	4.78753	48.57	31.1867	2.86798	13.57
			Exactidão - +/- 0.1° 2 θ		

FIG. 6B

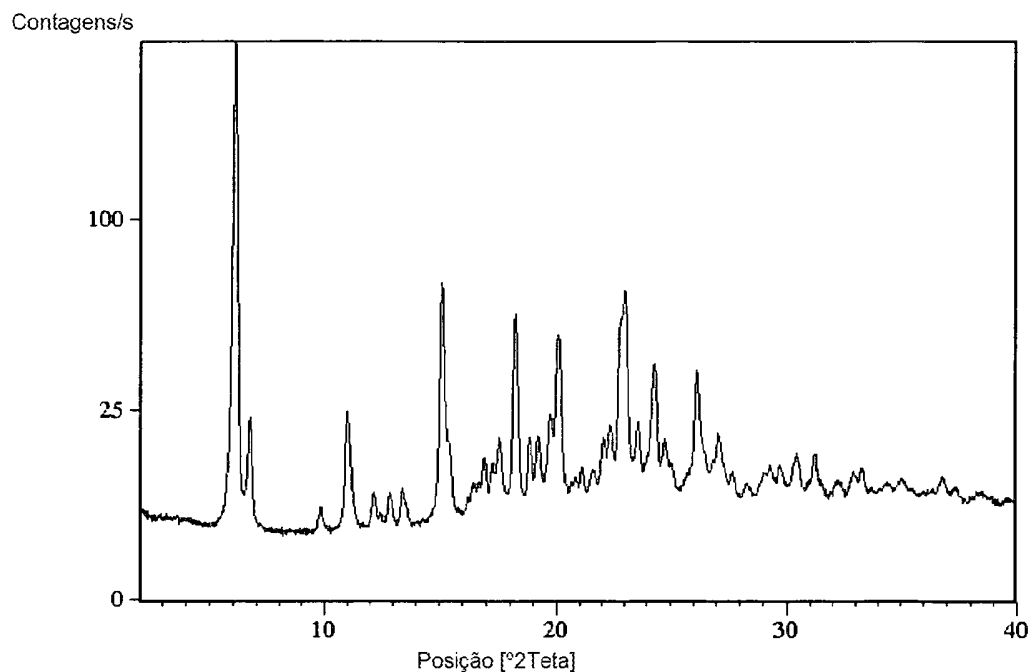


FIG. 7A (SAL DO ÁCIDO DIMETANOSSULFÔNICO – POLIMORFO A)

XRPD de sal do ácido dimetanossulfônico do Exemplo 81 (Polimorfo A)			XRPD de sal do ácido dimetanossulfônico do Exemplo 81 (Polimorfo A)		
2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)	2 θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)
6.0786	14.54035	100	20.0707	4.42416	19.16
6.6961	13.20073	9.25	22.0066	4.03917	4.02
10.991	8.05011	9.91	22.3345	3.9806	5.84
12.131	7.29603	2.01	22.7703	3.9054	19.61
13.3765	6.61935	2.12	23.0254	3.8627	25.61
15.1162	5.86122	30.96	23.5954	3.77065	6.24
15.4675	5.7289	5.32	24.3304	3.6584	14.24
16.9466	5.23206	3.87	24.7877	3.59193	3.93
17.2331	5.14573	3.05	26.1279	3.41064	13.3
17.549	5.0538	5.61	27.081	3.29273	5.34
18.2229	4.86841	23.14	29.3297	3.0452	2.22
18.812	4.71726	4.83	30.4685	2.93393	3
19.1892	4.62538	5.23	31.225	2.86455	3.12
19.7243	4.50107	7.43			
			Exactidão - +/- 0.1° 2 θ		

FIG. 7B

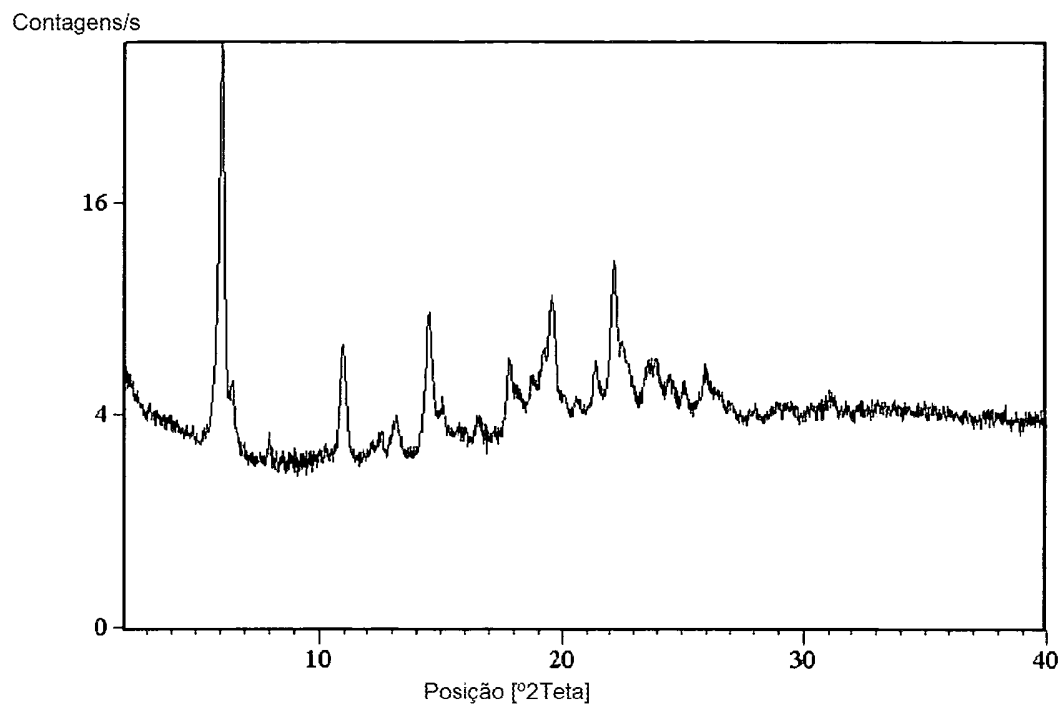


FIG. 7C (SAL DO ÁCIDO DIMETANOSSULFÔNICO – POLIMORFO B)

XRPD de sal do ácido dimetanossulfônico do Exemplo 81 (Polimorfo B)		
2θ (°)	espaço d (Å)	Int Rel (%)
6.0724	14.55513	100
6.4958	13.60735	9.48
7.9999	11.05193	3
10.9579	8.07434	16.28
13.1171	6.74968	3.74
14.4262	6.13997	19.86
16.5482	5.35713	2.46
17.7999	4.98312	10.33
19.54	4.54312	21.14
21.3672	4.15856	6.24
Exactidão - +/- 0.1° 2 θ		

FIG. 7D